Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Verhalten von Isocitrat, alpha-Ketoglutarat, Fumarat und Malat im Herzmuskel der Ratte nach experimenteller Verbrennung unter Dexamethasontherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfram Dietrich Schumm
aus Stuttgart

1983

UNIV. LEIDEN BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. B. Domres

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Verhalten von Isocitrat, alpha-Ketoglutarat Fumarat und Malat im Herzmuskel der Ratte nach experimenteller Verbrennung unter Dexamethasontherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfram Dietrich Schumm
aus Stuttgart

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0046

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A EINFÜHRUNG

1.1	Vorbemerkungen	1
1.2	Fragestellung	2
2.	Verbrennung	3
2.1	Permeabilitätsstörung	3
2.2	Wasser- und Elektrolythaushalt	3
2.3	Hämoglobin und Erythrozyten	4
2.4	Energiehaushalt	5
2.4.1	Eiweißstoffwechsel	6
2.4.2	Kohlenhydratstoffwechsel	7
2.4.3	Lipidstoffwechsel	8
2.5	Stoffwechselstörung wichtiger Organe	8
2.5.1	Leber	9
2.5.2	Nieren	10
2.5.3	Gehirn	10
2.5.4	Lunge	11
2.5.5	Magen- Darm- Trakt	11
3.	Herz	12
3.1	Energieversorgung des Herzens	12
3.2	Serumspiegel des Kaliums	16
3.3	Erhöhte Leistungsanforderung	17
3.4	Toxinwirkung	18
4.	Citratzyklus	19
4.1	Allgemeines	19
4.2	Zu- und Abflußwege	20
4.3	Regulation	22
4.4	Mögliche Blöcke.	23

B Experimenteller Teil

1.	Untersuchungsmaterial	24
2.	Kontrollgruppen	25
3.	Verbrennungsmethode	26
3.1	Verbrennen der Tiere	26
3.2	Berrechnung der Körperoberfläche	27
4.	Behandlung mit Dexamethason	28
4.1	Applikationsschema	30
5.	Organentnahme	31
5.1	Hirnentnahme	31
5.2	Herzentnahme	32
5.3	Leberentnahme	32
6.	Abkühlung	33
7.	Verarbeitung der tiefgefrorenen Proben	34
8.	Chemische Bestimmungsmethoden	35
8.1	Bestimmung von Malat/Fumarat	35
8.2	Bestimmung von Isocitrat	37
8.3	Bestimmung von Alpha - Ketoglutarat	39
9.	Statistische Oberlegungen	41

C Ergebnisse

1.	Isocitrat	43
2.	Alpha- Ketoglutarat	48
3.	Fumarat	53
4.	Malat	58

D Diskussion

1.	Hormonbedingte Stoffwechselveränderungen	63
2.	Glucocorticoidwirkungen	65
3.	Therapie mit Glucocorticoiden	67
4.	Pharmakokinetik im Verbrennungspatienten	70
5.	Pharmakokinetik von Dexamethason im Verbrennungspatienten	72
6.	Therapie mit Dexamethason	74
6.1	Membranwirkungen	74
6.2	Wundheilung	75
6.3	Wirkung auf den Kreislauf	77
6.4	Wirkung auf den Citratzyklus	78
6.5	Wirkung auf den Citratzyklus im Herzmuskel	79
6.5.1	Isocitrat	80
6.5.2	Alpha- Ketoglutarat	81
6.5.3	Fumarat/Malat	83
6.6	Kontraindikationen	84
6.7	Letalität	84

E Zusammenfassung 87

F Tabellen 89

G Literaturverzeichnis 97

UNIV. LEIPZIG BIBL.

A Einführung

1.1 Vorbemerkungen

Durch intensive Forschung ist es gelungen, die hochkomplexen pathologischen Veränderungen bei Verbrennungen, die fast alle Organsysteme betreffen, größtenteils aufzudecken. Es handelt sich einerseits um eine lokale Verletzung, andererseits wird der ganze Organismus geschädigt, sei es durch einen gestörten Stoffwechsel oder durch in der Wunde entstehende Toxine (LOEW, MENG 1974). Die Verfeinerung und Weiterentwicklung von Infusionstherapien, pflegerischen und chirugischen Maßnahmen trugen viel zur Erhöhung der Überlebenschance der Verbrennungskrankheit bei. Dennoch findet sich zwischen dem ersten und zweiten Tag ein hoher Letalitätsgipfel, der bisher durch keine Behandlungsmaßnahme entscheidend gesenkt werden konnte.

Schon REHN (1953) beschreibt in seiner Untersuchung die erfolgreiche Behandlung von Verbrennungspatienten mit ACTH und Cortisol. ACTH wird durch das im Hypothalamus gebildete CRF aus dem Hypophysenvorderlappen sezerniert und bewirkt selbst die Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde (NNR). Die Behandlung nur mit ACTH ist von einer intakten NNR und deren Kapazität abhängig bzw. beschränkt, und die Behandlung mit Cortisol hat bei hoher Dosierung zu viele Nebenwirkungen.

Durch synthetische Verfahren ist es gelungen, Cortisolabkömmlinge herzustellen, die das im Organismus natürlich vorkommende Steroid um ein vielfaches an Wirkung übertreffen und teilweise auch geringere Nebenwirkungen aufzeigen. Sie haben daher aufgrund

ihrer Wirkungsweise in den letzten 30 Jahren auch ein reichhaltiges Anwendungsgebiet gefunden.

1.2 Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit den Veränderungen des Myocardstoffwechsels nach 20%iger Verbrennung mit 250 Grad Celsius, speziell mit den Veränderungen der Citratmetaboliten Isocitrat, Alpha-Ketoglutarat, Fumarat und Malat unter Dexamethasontherapie. Gleichzeitig wurden dieselben Parameter im Gehirn und in der Leber untersucht, ebenfalls unter Dexamethasontherapie (BOSCH, KOCH, Diss. in Vorbereitung).

Die gemeinsame Fragestellung unserer Untersuchungen lautet dabei: Ist es durch eine Therapie mit Dexamethason möglich die Stoffwechselblocks im Citratzyklus, die im einzelnen an anderer Stelle noch diskutiert werden, so zu überwinden, daß die Letalitätsrate bei unseren Versuchstieren signifikant gesenkt werden kann.

Außer mit den Veränderungen der erwähnten Citratmetaboliten im Herzmuskel, befaßt sich die vorliegende Arbeit mit den erhöhten Leistungsanforderungen, denen das Myocard bei der Verbrennungskrankheit ausgesetzt ist. Außerdem wird die Problematik der Therapie des Verbrennungspatienten mit Glucocorticoiden diskutiert.

Bei der Verbrennungskrankheit nur die Veränderungen des Herzmuskels beschreiben zu wollen, wäre nicht richtig, da es in anderen Organen ebenfalls zu Störungen kommt, die ihrerseits wieder Auswirkungen auf das Herz haben. Daher werden in den folgenden

Kapiteln die Auswirkungen einer Verbrennung auf die übrigen Teile des Organismus mit beschrieben.

2. Verbrennung

2.1 Permeabilitätsstörung

Das "Weiterbrennen" der hitzegeschädigten Haut ist die Folge einer augenblicklichen Freisetzung von Histamin, von dem die Haut wesentlich mehr enthält als irgend ein anderes Gewebe. Dadurch kommt es zu einer Ödemneigung im gesamten Organismus. Der Höhepunkt der Histamin-Freisetzung und Ausströmung ins Blut liegt innerhalb der ersten Stunde nach Hitzeeinwirkung (KOSLOWSKI 1970).

2.2 Wasser- und Elektrolythaushalt

Zusätzlich zur Sequestrierung ins Verbrennungsödem geht dem Organismus Wasser

1. über das Wundexsudat
2. durch Verdunstung aus der verbrannten Hautoberfläche und
3. durch verstärkte Perspiratio insensibilis wegen Tachypnoe

verloren (PIETSCH 1976).

Durch den ausgeprägten Wasserverlust kann der Hämatokrit auf über 70 % ansteigen, das Hämoglobin auf über 20 g % (KOSLOWSKI 1970).

Bei den Elektrolyten spielen Natrium und Kalium im Rahmen des gestörten Stoffwechsels bei Verbrennungen die wesentlichste Rolle, während die übrigen Elek-

trolyte nur geringfügig oder zeitweise verändert sein können.

Natrium strömt sofort nach der thermischen Schädigung plasmaisoton mit dem Wasser ins geschädigte Gewebe, wodurch die im Urin ausgeschiedene Natriummenge erheblich absinkt (Natriumretention).

Durch die Bedingungen des hypovolämischen Schocks und der metabolischen Acidose können die Ionengradienten entlang der Zellmembran nicht mehr aufrecht erhalten werden, sodaß Natrium- und Wasserstoff--Ionen in die Zelle einströmen und Kalium-Ionen in den extrazellulären bzw. intravasalen Raum übertreten. Dies ist abhängig von der Intensität der Hitzeschädigung (FOX 1975). Dadurch entstehen neue Volumenverschiebungen zwischen intravasalem und extrazellulärem Raum von 10 - 25 % zugunsten des letzteren.

Der Kaliumspiegel ist somit in den ersten Stunden erhöht und wird bei erhaltener Nierenfunktion sofort korrigiert. Es entsteht somit häufig ein für den Organismus bedrohlicher Kaliummangel (PIETSCH 1976).

2.3 Hämoglobin und Erythrozyten

Im Verbrennungsgebiet kommt es zu einer unmittelbaren Erythrozytenschädigung und -zerstörung, sowie zur Hämolyse. Bei einer 40 %igen Verbrennung beträgt der Erythrozytenverlust in den ersten drei Tagen 250 ml (AHNEFELD 1966).

Unter der Dehydratation steigen das Hämoglobin, der Hämatokrit und die Erythrozytenzahl relativ an, so daß die Anämie zunächst nicht ins Auge fällt (LEAPE

1971). Bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr wird sie aber sofort deutlich.

Weitere Faktoren, die zum Verlust von Erythrozyten führen, sind später in toxischen Stoffwechselprodukten, in der Wirkung proteolytischer Fermente, sowie in der Mikrothrombenbildung zu suchen (PIETSCH 1976).

2.4 Energiehaushalt

Durch den großen Wärmeverlust bei der Verdunstung des aus der verbrannten Haut austretenden Wassers ist der Energiebedarf Schwerverbrannter enorm gesteigert. KOSLOWSKI (1970) berechnet den Wasserverlust bei 25 Grad Celsius Raumtemperatur und 50 % Luftfeuchtigkeit mit 1 - 2 l Wundwasser je 9 % verbrannter Körperoberfläche. Dies bedeutet einen Wärmeverlust von mehreren tausend Kilokalorien pro Tag.

HARRISON (1964) gibt die Menge des verdunsteten Wassers bei einer 30 - 50 %igen Verbrennung mit 5 - 6 l pro Tag an, was einer Verdunstungswärme von 3480 Kilokalorien entsprechen würde.

Durch diesen enormen Engergiebedarf muß ein schwer Verbrannter zur Aufrechterhaltung des Wärmehaushaltes nicht nur Kohlenhydrate und Fette, sondern auch den Proteinbestand "verheizen".

2.4.1 Eiweißstoffwechsel

Schon bei leichteren Verbrennungen tritt eine negative Eiweißbilanz auf, die durch verschiedene Faktoren entsteht:

1. Verlust von Eiweiß über die Wundflächen
2. durch Sequestration ins Gewebe
3. enterale Verluste durch Permeabilitätsstörungen
4. Proteinurie durch Schädigung der Tubulusepithelien
5. Katabole Hormonausschüttung
6. ungenügende Proteinneubildung durch Leberstoffwechselstörungen und fehlende Energie zur Synthese und
7. eingeschränkte Nahrungsaufnahme bzw. insuffiziente parenterale Eiweißzufuhr.

Vorwiegend Albumine, die für den kolloidosmotischen Druck als Puffer und Vehikel wichtig sind, treten aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichtes bevorzugt über die geschädigte Kapillarwand aus. Aber auch die Globulinfraktionen fallen im Rahmen der Gesamteiweißverluste ab, was einen Antikörpermangel mit nachfolgender septischer Komplikation der Verbrennungskrankheit bedeuten kann.

Die Normalisierung der Eiweißbilanz erfolgt erst nach plastischer Deckung der Wunde (KOSLOWSKI 1970, PIETSCH 1976).

2.4.2 Kohlenhydratstoffwechsel

Eine vermehrte Katecholaminausschüttung während des Schockgeschehens bewirkt in der Leber eine Steigerung der Glykogenolyse hin bis zur völligen Erschöpfung der Glykogenreserven (ZIEGLER, DRESSLER 1971).

Infolge gehemmter Insulinproduktion und peripherer Insulinresistenz (THOMAS 1979) reagiert der Verbrannte mit einer diabetischen Stoffwechsellage. Auf eine hyperglykämische "streßdiabetische Phase" infolge dieser katecholaminbedingten gesteigerten Glykogenolyse folgt eine hypoglykämische Phase, die die Erschöpfung der Kohlenhydratreserven anzeigt (DOMRES 1977).

Unter hypoxischen Bedingungen ist zwar der glykolytische Abbau gesteigert, der weitere Abbau der Kohlenhydrate aber an dem ersten sauerstoffabhängigen Schritt vom Pyruvat zum Acetyl-CoA blockiert. Es resultiert ein Lactatanstieg (KOSLOWSKI, DOMRES 1979), der zu 90 % eine hypoxische Acidose bewirkt (VERAGUT 1971).

Außerdem wird im Verbrennungsschock die Aktivität der Enzyme des Citratzyklus wie Citratsynthetase, Isocitratdehydrogenase (ICDH), Alpha-Ketoglutaratdehydrogenase und Malatdehydrogenase (MDH) gehemmt. Es entsteht ein Mangel an ATP und somit an verfügbarer Energie (DOMRES 1977).

2.4.3 Lipidstoffwechsel

In der akuten Phase des Verbrennungsschocks sind Lipolyse und Lipogenese gesteigert. Die Lipolyse wird durch vermehrte Freisetzung von Katecholaminen gesteigert. Es resultiert ein Anstieg der freien Fettsäuren, Plasmalipide und Lipoproteine im Blut. Infolge gesteigerter Oxidation der freien Fettsäuren und Blockierung des Citratzyklus (Hemmung der Citratsynthetase) führt ein vermehrter Anfall von Acetyl-CoA zur Aktivierung des 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-Zyklus (HMG-Zyklus). Hierdurch erklärt sich die Ketonämie mit hohen Blutspiegeln von Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat (KOSLOWSKI, DOMRES 1979).

2.5 Stoffwechselstörungen wichtiger Organe

Leber und Nieren, aber auch andere wichtige Organe wie Herz, Lungen, Hirn und Magen-Darm-Trakt sind Störungen durch Minderdurchblutung, Sauerstoffmangel, Acidose und katabolem Eiweißstoffwechsel ausgesetzt, die mit organspezifischen Störungen bzw. Versagen reagieren können. Dilatation und Stauung mit Strömungsverlangsamung führen über eine intravaskuläre Koagulation und Gerinnungsstörungen zu Mikrothromben, die in einzelnen Organen nachzuweisen sind. Stase, allgemeine Hypoxidose und Acidose werden damit verstärkt.

Häufigkeit von Mikrothromben in einzelnen Organen:

Leber:	34 %
Lunge:	32 %
Niere:	31 %
Herz:	9 %

(ZIMMERMANN 1969)

2.5.1 Leber

In der Leber findet sich neben einer Glykogenverarmung eine erhöhte Lactatbildung durch Glykolyse, wobei das Lactat durch Sauerstoffmangel nicht weiter verstoffwechselt werden kann. Folge ist die Leberzellnekrose mit Irreversibilität des Schocks. Fettstoffwechsel und Eiweißsynthese sind ebenfalls gestört bzw. aufgehoben (PIETSCH 1976). Elektronenoptisch ließen sich an den Lebermitochondrien schwere Veränderungen als Zeichen einer schweren Schädigung nachweisen, die von einem in der verbrannten Haut gebildeten Toxin verursacht werden (SCHOENENBERGER 1976).

2.5.2 Nieren

Beim akuten Verbrennungspatienten ist der renale Blutfluß herabgesetzt, und zwar nicht nur durch Hypovolämie, sondern auch durch hyperaktive sympathoadrenale Reaktion, was eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zur Folge hat. Diese Abnahme der GFR ist nicht nur die Ursache für eine eingeschränkte Harn- und Natriumausscheidung, sondern auch der Grund für den Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut, die immer auf eine spezifische Funktionsstörung hinweisen (PIETSCH 1976).

Verschlechtert wird der renale Blutfluß noch zusätzlich durch die bereits erwähnte Mikrothrombenbildung.

Es ist nicht klar, ob die Niere durch die Verbrennung pathologisch verändert wird und einen Abfall der GFR bewirkt, oder ob die Minderdurchblutung die alleinige Ursache hierfür ist.

2.5.3 Gehirn

Das Gehirn ist durch Ödembildung mit nachfolgender intrakranieller Drucksteigerung gefährdet. Das Ödem ist weniger auf eine Hypoxie zurückzuführen, sondern eher auf die Freisetzung von Histamin und Serotonin (NÖBEL 1980). Das in der Leber vorgefundene Verbrennungstoxin wirkt auch hier und soll eine Membranschädigung verursachen (HACKER, BOSCH, Diss. in Vorbereitung).

2.5.4 Lunge

Durch die eingangs erwähnten Permeabilitätsstörungen der Kapillarmembranen treten in der Lunge interstitielle Ödeme auf, die den Gasaustausch behindern. Mikrothromben führen zu Gewebsschäden mit Atelektasen und Einschränkung der Atemfläche. Sie verstärken die allgemeine Hypoxie (PIETSCH 1976) und Acidose, die über Reizung des Atemzentrums eine Hyperventilation als Ausdruck eines Kompensationsversuches verursachen (REHN 1961).

2.5.5 Magen-Darm-Trakt

Als Schockfolge oder Folge von Streßsituationen spielen Erosionen und Ulcera mit der Möglichkeit einer massiven gastrointestinalen Blutung eine wichtige Rolle (EDER, GEDIGK 1977). Mikrozirkulationsstörungen, Hypersekretion, neurovegetative Disregulation und endokrine Störungen in Form vermehrter ACTH- und Cortisonausschüttung mit nachfolgender Hypersekretion sind mögliche Ursache dieser zusätzlichen Komplikation (ZIEGLER, DRESSLER 1971).

3. Herz

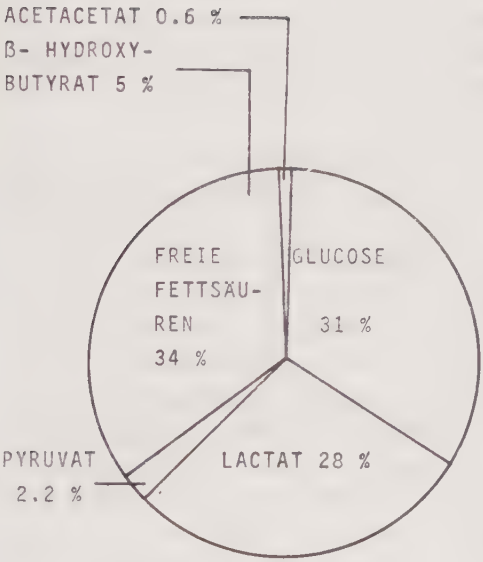
3.1 Energieversorgung des Herzens

Die Energie für die Herzarbeit wird zu 98 % durch oxidative Zellleistungen aufgebracht. Dies läßt sich bereits an der hohen Dichte von Mitochondrien in der Herzmuskelzelle erkennen, in denen die oxidative Phosphorylierung erfolgt. Entsprechend findet sich auch ein hoher Gehalt an Enzymen des Citratzyklus und des Fettsäureabbaus. Enzyme der Glycolyse sind in geringerem Maße nachweisbar (KEUL 1977).

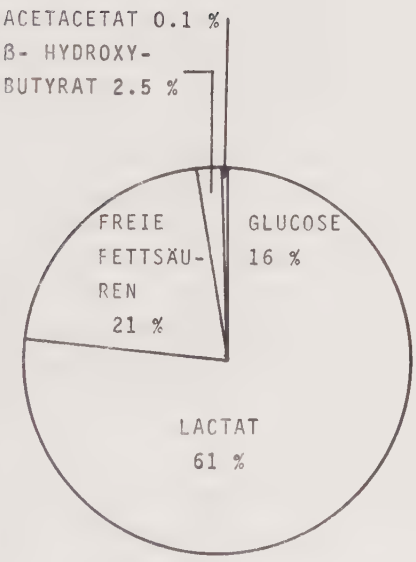
Eine Besonderheit bei der Substratverwertung zur Energiegewinnung liegt beim Herzmuskel darin, daß er ebenso wie die Leber Lactat aus dem Blut aufnehmen kann, um es zu Pyruvat zu oxidieren und über Acetyl-CoA in den Citratzyklus einzuschleußen (BUDDECKE 1977).

Auch unter extremen Bedingungen wird kein Lactat aus dem Herzen ausgeschwemmt, sondern es wird stets zusätzlich aus dem Blut entsprechend der arteriellen Konzentration aufgenommen (ISSELHARD et al., 1962).

Während körperlicher Arbeit steigt der Anteil des Laktats am oxidativen Stoffwechsel auf über das Doppelte, wobei der Anteil der Glucose und der freien Fettsäuren zurückgeht (siehe Abbildung).



Körperliche Ruhe



Körperliche Arbeit

Da der Lactatanstieg fast ausschließlich für eine pH-Abnahme des Blutes verantwortlich gemacht werden kann, kommt dem Lactatabbau durch das Herz große Bedeutung zu (KEUL 1977).

Fette können den Energiebedarf des Herzens zu einem

großen Prozentsatz decken (BING 1965). Große Fettdepots und die Fähigkeit des Herzmuskels, freie Fettsäuren zu oxidieren, sind Garanten für seine fortwährende Energieversorgung. Dadurch können Kohlenhydrate für das Gehirn eingespart werden.

Ketonkörper werden ebenso verwertet; es kommt ihnen durch ihre niedrige Konzentration aber eine geringere Bedeutung zu (KEUL 1977).

Die fast ausschließlich aerobe Energiegewinnung des Myocards setzt eine fortwährende Bereitstellung von Sauerstoff durch das Blut voraus (FLECKENSTEIN 1967), da die an das Myoglobin gebundene Sauerstoffmenge in der Myocardzelle den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels nur für wenige Sekunden zu decken vermag (LÖBBERS 1968). Andererseits kann auch bei ausreichender Sauerstoffzufuhr, jedoch fehlender Substratzufuhr, die volle Kontraktionskraft des Herzmuskels nicht länger als 30 Minuten aufrecht erhalten werden (KÖBLER et al., 1968), was für einen im Verhältnis zur Leistung geringen zelleigenen Substratvorrat der Myocardzelle spricht. Unter einem Nährstoffmangel hat das Myocard auch nicht zu leiden. Zwar sinkt die Glucose unmittelbar nach der Verbrennung ab, dafür sinkt der Lactat-Pyruvat-Quotient ebenfalls ab (DOMRES 1977), was auf eine vermehrte Utilisation des im Blut erhöht vorhandenen Lactats schließen läßt. Aufgrund seiner Fähigkeit, Lactat zu Pyruvat oxidieren zu können, um es in den Citratzyklus einzuschleußen, steht dem Herzmuskel also genügend Substrat zur Energiegewinnung zur Verfügung.

Bezüglich der Sauerstoffversorgung des Gewebes stellte DOMRES eine Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve fest, die die Fähigkeit des Blutes ausdrückt, Sauerstoff zu binden bzw. abzuge-

ben. Dies bedeutet, daß der Sauerstoff nur erschwert an das Gewebe abgegeben werden kann. Dies führt er auf eine Verminderung von 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) zurück. 2,3-DPG modifiziert als energiereiches Phosphat und Phosphatreserve in seiner Hauptfunktion das Affinitätspotential des Hämoglobins zum Sauerstoff. Eine Vermehrung des 2,3-DPG stabilisiert die Desoxy-Struktur des Hämoglobinmoleküls und führt so zu einer erleichterten Sauerstoffabgabe. Da das 2,3-DPG, nur abgesehen von einem kurzfristigen initialen Anstieg, vermindert vorliegt, wird die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erschwert, obwohl der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut ansteigt. Der in den Verbrennungsversuchen gegenüber den Kontrolltieren erhöhte arterielle Sauerstoffpartialdruck steht hiermit in Einklang. Der pH-Anstieg von 7,34 auf 7,44 und der Abfall der Kohlensäurespannung von 42,8 mmHg auf 28,7 mmHg weisen auf eine respiratorische Alkalose hin, vermutlich durch schmerzbedingte Hyperventilation hervorgerufen. Diese Befunde lassen auf eine intakte Lungenfunktion schließen (DOMRES 1977).

An Patienten, die zusätzlich mit einer respiratorischen Insuffizienz zu kämpfen hatten, wie sie oft bei schweren Verbrennungen auftritt, untersuchte ARTURSON (1971) dieses intraerythrozytäre System. Er stellte dabei fest, daß bei korrigierter Körpertemperatur und korrigiertem pH eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve eintrat, mit einer 2,3-DPG-Erhöhung. Dies ermöglicht eine verbesserte Sauerstoffabgabe des Hämoglobins an das Gewebe und eine verbesserte H-Ionen-Aufnahme.

Dies ist eigentlich wünschenswert, denn der Sauerstoff wird in der Peripherie benötigt, wo wir durch

die im Verbrennungsschock vorgefundene Mikrozirkulationsstörung eine Acidose vorfinden. Bei niederem pH-Wert gibt das Hämoglobin den Sauerstoff leicht ab. Ist es aber bereits zu einer Stagnationshypoxie gekommen, kann der Sauerstoff das acidotische Gewebe nicht mehr erreichen und es kommt zur Leistungseinschränkung der betroffenen Zellen bzw. zum Zelluntergang (AHNEFELD 1974). Dies ist am Herzen ein Teilfaktor für den 40 - 50 %igen Leistungsabfall des Herzens (LEAPE 1971).

Erschwerend für die cardiale Funktion kommt noch hinzu, daß es durch die Reduktion des extrazellulären Volumens zu einer Sekretionsstimulation von Aldosteron und ADH kommt (FOX 1975). Das ADH hat neben dem renalen auch einen cardiovaskulären Effekt:Durch Anregung der Kontraktion der glatten Muskulatur der Blutgefäße kommt es bei hohen Konzentrationen zum Blutdruckanstieg. Da sich dieser Effekt auch auf die Coronararterien erstreckt, ist die Ischämie der Herzarterien eine Begleiterscheinung (HACKER, Diss. in Vorbereitung).

3.2 Serumspiegel des Kaliums

Nach der bereits eingangs erwähnten Kaliumkonzentrationserhöhung im Serum unmittelbar nach dem Verbrennungstrauma kommt es am dritten bis fünften Tag zu einem Kaliumdefizit. Diese wird hervorgerufen durch die zunehmende Ausschüttung von Mineralocorticoiden, die zu einer beträchtlichen Ausscheidung von Kalium durch die Nieren führt (HACKER, Diss. in Vorbereitung).

Im EKG führt eine Hypokaliämie zum Abflachen bis Negativwerden der T-Welle bei gleichzeitiger Ausbildung einer U-Welle. Bei stärkerer Hypokaliämie findet man auch Extrasystolen und Überleitungsstörungen.

Durch Abfall der intrazellulären Kaliumkonzentration kommt es am Skelettmuskel zur Muskelschwäche. (WELLHÖNER 1976)

Als komplizierender Faktor erweist sich bei der Hypokaliämie eine notwendige Behandlung mit Digitalispräparaten. So berichtet HINTON (1972) von einem Fall, wo bei einem digitalisierten Patienten am dritten Tag nach der Verbrennung die Herzfrequenz von 110 auf 30 Schläge pro Minute abfiel. Die Kaliumkonzentration war hierbei im Serum von anfänglich 4 mEq/l auf 2,3 mEq/l abgefallen. Durch rasche Infusion von Kalium konnte die Pulsfrequenz auf ursprüngliche Werte angehoben werden.

3.3 Erhöhte Leistungsanforderung

Nach einer Verbrennung führen die Verminderung des zirkulierenden intravasalen Volumens, die exzessive Zunahme des Strömungswiderstandes durch die Zentralisation des Kreislaufes und die Viskositätserhöhung des Blutes zu einer Überforderung und Leistungseinschränkung der Herzfunktion (PIETSCH 1976).

Die Viskositätserhöhung, schon durch den Flüssigkeitsverlust hervorgerufen, verstärkt sich, da der Natriumverlust des intravasalen Raums größer als der Verlust an Wasser ist, wodurch die intravasale Flüs-

sigkeit hypoton wird. Die Erythrozythen nehmen dadurch Wasser auf und schwellen an; der Hämatokrit nimmt weiter zu (DOMRES 1977).

Auch eine Hypervolämie kann das Herz belasten. Durch große Infusionsmengen und durch eventuelle Rückresorption kann es bei vorbestehendem Herzschaden zur Insuffizienz kommen (FELDKAMP 1981).

3.4 Toxinwirkung

ROSENTHAL (1972) gelang die Extraktion eines Glykoproteids aus verbrannter Haut, das auf Mäuse eine letale Wirkung hat und sich toxisch auf HeLa- und HEP2-Zellkulturen auswirkt. Im EKG zeigten sich im Tierversuch wie auch bei verbrannten Patienten Veränderungen (gespaltener QRS-Komplex und abnormale ST- und T-Wellen).

Durch elektronenoptische Untersuchungen wurde eine schädigende Wirkung auf die Mitochondrien und Myofibrillen des Herzmuskels durch Hemmung der durch Adenosin-5-triphosphat induzierten Kontraktion nachgewiesen. Dies erklärt auch die Tatsache, daß es BAXTER (1974) nicht gelang, in seiner Untersuchung mit einem bestimmten Flüssigkeitsschema die Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts auszugleichen, um eine normale cardiale Auswurfleistung zu erhalten. Dies gelang ihm erst zwischen der 36. und 72. Stunde post combustionem. Er bezeichnet das Toxin als myocardial-depressant-factor (MDF). In seinen Untersuchungen beschreibt er eine Abhängigkeit des Herzminutenvolumens von der Verbrennungsfläche.

WILMORE (1978) beobachtete dann weiter, daß das Herzzeitvolumen anschließend um ein Vielfaches bei schwerverbrannten Patienten gegenüber Normalwerten anstieg. Dies bedeutet nicht, daß nun der gesamte Organismus besser durchblutet wird. Er stellte fest, daß die Peripherie, speziell die Wunde, stark perfundiert wird. Dies läßt vermuten, daß die Wunde diese hämodynamischen Veränderungen beeinflußt, wobei über den exakten Mechanismus noch völlige Unklarheit besteht.

4. Citratzyklus

4.1 Allgemeines

Der Citratzyklus, auch Krebs- oder Tricarbonsäurezyklus genannt, gilt als die Drehscheibe des Stoffwechsels (KARLSON 1972). Er ist das Sammelbecken für die Abbauprodukte der Kohlenhydrate, Eiweiße und Fette und stellt gleichzeitig einen Pool mit einfachen Bausteinen für die Synthese zelleigenen Materials dar (Synthese von Aminosäuren, Purin, Pyrimidin, Porphyrin, Fettsäuren). Seine Lokalisation im Mitochrondrium bringt ihn in unmittelbare Nachbarschaft zur Atmungskette.

Der Krebszyklus selbst dient nicht in großem Ausmaß zur direkten Energiegewinnung (1 Mol GTP vom Schritt Succinyl-CoA zu Succinat). Dies geschieht in Form von ATP-Bildung in der Atmungskette, der er die zur Oxidation geeigneten Substanzen liefert.

4.2 Zu- und Abflußwege

Acetyl-CoA-Eingang:

Bei ausreichender Sauerstoffversorgung führt der glycolytische Abbau der Glucose nicht zum Lactat, sondern nur bis zum Pyruvat. Aber auch das bei der anaeroben Glycolyse gebildete Lactat kann unter aeroben Bedingungen vor allem von Leber- und Herzmuskel durch die Lactatdehydrogenase (LDH) wieder zu Pyruvat oxydiert werden.

Pyruvat entsteht ferner beim Abbau von Aminosäuren (Alanin, Serin, Cystein).

Pyruvat kann in einer für alle Lebewesen und ihren Energiestoffwechsel grundlegenden Reaktionsfolge zu drei Molekülen CO_2 oxydiert werden. Es beginnt mit einer oxydativen Decarboxylierung (PDH-Reaktion), bei der Acetyl-CoA und CO_2 gebildet wird. Das Acetyl-CoA wird dann im Krebszyklus einer vollständigen Oxydation zu CO_2 unterworfen.

Zu- und Abfluß am Alpha-Ketoglutarat:

Beim Alpha-Ketoglutarat gibt es einen Zu- und Abfluß für die Aminosäuren Glutaminsäure, Prolin, Arginin, Histidin, Ornithin, Citrullin und Glutamin.

Zu- und Abluß am Succinyl-CoA:

Die Aminosäuren Isoleucin, Valin, Threonin, Homoserin, Thymin und geradzahlige Fettsäuren können über Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA umgebaut werden. Ein Ablußweg besteht für die Porphyrinsynthese.

Zufluß am Fumarat:

Die Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin fließen zu; ebenso Aspartat.

Zu- und Abluß beim Oxalacetat:

Es besteht ein Gleichgewicht zwischen Oxalacetat und Aspartat, ein Zufluß von Pyruvat und ein Abfluß zum Phosphoenolpyruvat.

Dies macht deutlich, daß eine große Zahl von Biosynthesen von Zwischenprodukten des Intermediärstoffwechsels ausgehen, so z.B. die Biosynthese von Kohlenhydraten, Lipiden, Proteinen, Purinen, Pyrimidinen und Porphyrinen.

Umgekehrt enden hier neben dem Abbau von Kohlenhydraten und Fettsäuren auch zahlreiche Stoffwechselwege von Aminosäuren und anderen Stoffen, wie z.B. Äthanol, Uracil bzw. Cytosin.

Es gibt Reaktionen, die speziell einer Auffüllung des Citratzyklus dienen und notwendig werden, wenn Zwischenprodukte des Citratzyklus für Biosynthesen entnommen werden. Man spricht von anaplerotischen Sequenzen (BUDDECKE 1977).

4.3 Regulation

Der Substratumsatz des Citratzyklus wird bestimmt durch die Konzentration der Zwischenprodukte, die biologische Halbwertszeit und die Konzentration der beteiligten Enzyme und Coenzyme.

Ein Hauptfaktor bei der Regulation des Citratzyklus scheint die Hemmung der Citratsynthetase durch die mitochondriale ATP-Konzentration zu sein (BUDDECKE 1977). Diese wird ebenfalls reguliert durch die Citratkonzentration (BREMER 1973).

Ein weiterer regulierender Faktor ist die Konzentration von Oxalacetat. Ohne dieses Acceptormolekül ist ein Einschleußen von Acetyl-CoA in den Citratzyklus nicht möglich. Deshalb kann der Citratzyklus lahmgelegt werden, wenn Oxalacetat anderweitig (z.B. bei gesteigerter Gluconeogenese) verbraucht wird (KARLSON 1972).

Folgende Enzyme spielen bei der Regulation des Citratzyklus eine entscheidende Rolle: ICDH, Citratsynthetase, Succinaddehydrogenase (SDH), MDH.

ICDH (nach Ansicht anderer Autoren das Schrittmacherenzym des Citratzyklus (ATKINSON 1968)) wird durch ADP aktiviert und durch ATP und NADH2 gehemmt.

Die Citratsynthetase wird durch ATP und langkettige Acetyl-CoA-Verbindungen gehemmt und braucht Mn^{2+} oder Mg^{2+} als Cofaktor (RAPAPORT 1968).

Die SDH wird durch Succinat, Fumarat und Phosphat

aktiviert und durch Oxalacetat gehemmt.

Die MDH wird ebenfalls durch Oxalacetat gehemmt (BUDDECKE 1977).

4.4 Mögliche Blöcke

Eine Erklärung für möglich Blockaden im Citratzyklus (z.B. zwischen Alpha-Ketoglutarat und Succinat (DOLECEK 1970) oder auch der Citratsynthetase (THRELFALL 1970), Entkopplung der Atmungskettenphosphorylierung (DOLECEK 1970)) ist der Mangel an Intermediärprodukten in den Mitochondrien in der Ebbephase (Hacker, Diss. in Vorbereitung).

B Experimenteller Teil

1. Untersuchungsmaterial

Als Versuchstiere dienten SPF - Sprague - Dawley Ratten vom Stamm Wistar mit einem Durchschnittsgewicht von 342 g von der Versuchstierzuchtanstalt Willi Gassner, 8741 Sulzfeld. Die Tiere wurden zur Normalisierung der physiologischen Funktionsabläufe ca. 10 Tage vor Versuchsbeginn in Gruppenkäfigen zu 3 - 4 Tieren gehalten (GÄRTNER und STOLL, 1972). Während des gesamten Versuchsablaufes konnten die Tiere Nahrung (Trockenfutter ALTROMIN) und Wasser ad libitum aufnehmen. Die Raumtemperatur betrug 22 - 26 Grad Celsius.

Der Versuchsaufbau ergab eine Einteilung der Tiere in 4 Gruppen:

Verbrennug und Dexamethasontherapie:

12 h einmalige Dexamethasongabe (2mg/kg KG) unmittelbar nach der Verbrennung.
Organentnahme 12 h p.c.

24 h zweimalige Dexamethasongabe (2mg/kg KG), einmal unmittelbar nach der Verbrennung und 12 h p.c.
Organentnahme 24 h p.c.

48 h dreimalige Dexamethasongabe, einmal unmittelbar nach der Verbrennung (2mg/kg KG), 12 h p.c. (2mg/kg KG) und 24 h p.c. (1,3 mg/kg KG).
Organentnahme 48 h p.c.

7 d dreimalige Dexamethasongabe, einmal unmittelbar nach der Verbrennung (2mg/kg KG), 12 h p.c. (2mg/kg KG) und 24 h p.c. (1,3 mg/kg KG).
Organentnahme 7 d p.c.

2. Kontrollgruppen

Zum Vergleich dienten zusätzlich die verbrannten unbehandelten und unverbrannten unbehandelten Ratten von HACKER (Diss. in Vorbereitung) und OEHLER (Diss. in Vorbereitung).

Der Versuchsaufbau ergab eine Einteilung der Tiere in 4 Gruppen:

Verbrennung ohne Therapie:

12 h	Organentnahme p.c.
24 h	Organentnahme p.c.
48 h	Organentnahme p.c.
7 d	Organentnahme p.c.

Die Messungen entfielen bei den während des Versuchs verstorbenen Ratten.

3. Verbrennungsmethode

3.1 Verbrennen der Tiere

Nach intraperitonealer Injektion von 5 mg (0.1 ml) Nembutal pro 100 g Körpergewicht wurden die Ratten gewogen. Anschließend wurden die Tiere bis auf Hals, Kopf und Extremitäten mit einer Schermaschine geschoren. Die Haut wurde am Bauch zweimal im rechten Winkel zur Längsachse des Tierkörpers inzidiert, dabei wurden etwa 2 je drei Zentimeter lange Schnitte in Höhe der vorderen und hinteren Extremitäten gesetzt. Nach stumpfer Unterminierung des Fells wurde in den entstandenen Tunnel ein Plastiklineal eingeführt (30 * 4.2 * 0.3 cm). Analog hierzu wurde am Rücken verfahren.

Zum Ausschluß von thermischen Schäden innerer Organe wurde das Lineal an beiden Enden auf 2 ca. 8 cm hohe Holzklötze gelegt, sodaß das Tier frei am Plastiklineal hing.

Bei der standardisierten Versuchsanordnung wurde ein auf 250 Grad Celsius erhitzter Kupferstempel auf Bauch und Rücken der Versuchstiere auf je zwei mal zwanzig qcm (=40 qcm) pro Körperseite 30 Sekunden lang gepreßt. Hierbei sorgte das entkettete Gewicht des Druckbelastungsgestells für gleiche Andruckbedingungen des Kupferstempels.

Dieses thermische Trauma entspricht einer Verbrennung dritten Grades.

Nach der Entfernung des Lineals wurden die Incisionsstellen mit Wundklammern verschlossen.

Dieses Verbrennungsmodell wurde schon 1976 von DOMRES benutzt und in sämtlichen Folgearbeiten als Standardmodell verwendet. (DOMRES 1976).

3.2 Berechnung der Körperoberfläche

Die Körperoberfläche wurde nach MEEH (1879) und RUBNER (1883) berechnet:

$$O = K * a$$

wobei O = Oberfläche in qcm

a = Körpergewicht in g

K = tierspezifische Konstante, für Ratten K = 9.13

Bei einem durchschnittlichen Gewicht von 342 g ergibt sich hierbei eine Körperoberfläche von 447.4 qcm.

Die Verbrennungsfläche von 80 qcm entspricht dann also 17.9 % der Körperoberfläche. Nach WEHR et al.(1973) kontrahiert sich während des Verbrennungsvorganges die Haut. Dies hat zur Folge, daß eine um ca. 10 % grössere Fläche verbrannt wird. Es kann also von einer ca. 20 %igen Verbrennung der Körperoberfläche ausgegangen werden.

4. Behandlung mit Dexamethason

P.c. wurde eine parenterale systemische Steroidbehandlung mit hohen Dosen Dexamethason - 21 - Orthophosphat angewandt. Handelspräparat Fortcortin von der Firma E. Merck.

Für eine Ratte mit 300 g Körpergewicht ergeben sich folgende Injektionsmengen:

0.15 ml Dexamethasonphosphat bei einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht

0.10 ml Dexamethasonphosphat bei einer Dosierung von 1.3 mg/kg Körpergewicht

Diese Angaben beziehen sich auf Dexamethasonphosphat. Zur Berechnung der reinen Dexamethasondosis muß der Orthophosphatanteil abgezogen werden (4mg Dexamethasonphosphat entsprechen 3.33 mg Dexamethason).

4.1 Applikationsschema

Die Applikation erfolgte intramuskulär.

Dosierungsschema:

Gruppe	12 h	24 h	48 h	7 d
Versuchsbeginn (Trauma)	XX	XX	XX	XX
12 h p.c.	E	XX	XX	XX
24 h p.c.		E	X	X
48 h p.c.			E	
7 d p.c.				E

XX = 2 mg/kg KG Dexamethasonphosphat
X = 1.3 mg/kg KG Dexamethasonphosphat
E = Organentnahme

5. Organentnahme

Mit der gleichen Technik und derselben Dosis NEMBUTAL (Pentobarbital) wie bei der Verbrennung (5 mg/100 g KG) wurden die Versuchstiere erneut narkotisiert. Nach Eintreten der Narkose wurden die Tiere in Bauchlage auf einer Korkunterlage an den Extremitäten fixiert.

5.1 Hirnentnahme

Es wurde ein ca. zwei cm langer Hautschnitt am caudalen Schädelende quer zur Längsachse des Tieres gesetzt. Anschließend Unterminierung der Haut bis zur Schädelspitze. Ein weiterer Schnitt wurde noch am rechten Schädelrand bis zur Schädelspitze gelegt. Der somit entstandene Hautlappen wurde zur Seite weggeklappt. Nach dem Durchtrennen der Nackenmuskulatur wurde sogleich mit einer spitzen Knochenschere in das Foramen magnum eingegangen und dann möglichst zwischen den Hemisphären craniotomiert. Noch mit der gleichen Schere konnte der Schädel aufgeklappt werden. Mit einem scharfen Löffel wurden daraufhin jeweils eine Hemisphäre samt der dazugehörigen Kleinhirnhälfte herausgenommen und umgehend in einem Plastikgefäß mit flüssigem Stickstoff bei minus 196 Grad Celsius eingefroren.

Bei diesem Verfahren waren vom Eindringen mit der Schere ins Foramen magnum bis zum Einfrieren des Gehirns ca. 10 Sekunden nötig.

Zur Entnahme der Organe Herz und Leber wurden die Ratten in Rückenlage auf einer Korkunterlage an den Extremitäten fixiert.

5.2 Herzentnahme

Nach einem Schnit in der Medianlinie vom Processus xiphoideus nach kranial wurde der Thorax eröffnet. Das Herz wurde mit der Durchtrennung der Gefässe am Gefäßpol mobilisiert, entnommen und umgehend in einem Plastikgefäß mit flüssigem Stickstoff bei minus 196 Grad Celsius eingefroren.

Die Zeitdauer für die Entnahme des Organs bis zu dessen Einfrieren betrug etwa 10 Sekunden.

5.3 Leberentnahme

Nach Laparotomie in der Medianlinie von der Symphyse bis zum Brustbein wurden die Aufhängebänder der Leber zwischen Zwerchfell und Leber gefaßt, durchtrennt und das Organ nach der Durchtrennung der zu- und abführenden Gefäße entnommen und umgehend in einem Plastikgefäß mit flüssigem Stickstoff bei minus 196 Grad Celsius eingefroren.

Die Zeitdauer für die Entnahme des Organs bis zu dessen einfrieren betrug etwa 10 Sekunden.

6. Abkühlung

In einem mit flüssigem Stickstoff gefüllten Plastikbecher wurden jeweils 4 Gehirne derselben Gruppe gepoolt.

In einem mit flüssigem Stickstoff gefüllten Plastikbecher wurden jeweils 3 Herzen derselben Gruppe gepoolt.

In einem mit flüssigem Stickstoff gefüllten Plastikbecher wurde jeweils 1 Leber gebracht.

Die Deckel der Plastikbecher waren perforiert und mit einer Drahtschlaufe versehen. Die auf diese Weise verschlossenen Plastikbecher wurden in 10 Liter fassende, ebenfalls mit flüssigem Stickstoff gefüllten Dewar-Gefässe bis zur laborchemischen Aufarbeitung gelagert.

Die Probleme, die mit der Gewebeentnahme bei Versuchstieren auftreten und die speziellen Probleme der Gefriertechnik wurden von VAN DE LOO (1976) und WENZEL (Diss. in Vorbereitung) schon ausführlich bearbeitet beziehungsweise beschrieben und können dort im Detail nachgelesen werden.

7. Verarbeitung der tiefgefrorenen Proben vor der chemischen Bestimmung

Die tiefgefrorenen Organe wurden unter ständigem Übergießen mit flüssigem Stickstoff cirka 10 Minuten mit einem Mörser in einer Reibschale bis zur Pulverform homogenisiert. Das Mörsern in flüssigem Stickstoff verhindert ein Auftauen der Proben und damit ein Weiterlaufen der geblockten Stoffwechselvorgänge.

Das Pulver wurde dann in den für die chemischen Bestimmungen notwendigen Mengen abgewogen.

Für die Bestimmung von Citrat waren 2.5 g, von Malat und Fumarat 1 g und von Alpha - Ketoglutarat und Isocitrat 2.5 g Gewebe notwendig.

8. Chemische Bestimmungsmethoden

8.1 Bestimmung von Fumarat/Malat

Prinzip:

$$\text{Fumarat} + \text{Malat} + \text{APAD} \xleftarrow{\text{MDH}} \text{Oxalacetat} + \text{APADH} + \text{H}^+ + \text{Fumarat}$$

$$\text{Fumarat} + \text{H}_2\text{O} \xleftarrow{\text{Fumarase}} \text{Malat}$$

$$\text{Malat} + \text{APAD} \xleftarrow{} \text{Oxalacetat} + \text{APADH}$$

Die APADH - Zunahme, gemessen an der Extinktionsänderung bei Hg 365 nm, ist der Malatmenge proportional.

Lösungen:

Alle Lösungen werden mit frisch bereitetem, doppelt destilliertem Wasser hergestellt.

I. Glycinpuffer (1 M;pH = 9.5):

7.5 g Glycin + 186 mg EDTA - $NADH_2$ * 2 H_2O in 12 ml 2 N NaOH und 30 ml Wasser lösen. Mit ca. 2 ml 2 N NaOH an der Glaselektrode auf pH = 9.5 einstellen und mit Wasser auf 100 ml auffüllen.

II 3 - Acetylpyridin - Adenin - Dinucleotid (ca. 2.6 mM APAD):

4 mg APAD mit 2 ml Wasser lösen.

III. Malatdehydrogenase, MDH (1 mg Protein/ml):

0.2 ml Stammsuspension mit 0.8 ml der 3.2 M Ammoniumsulfatlösung verdünnen.

Arbeitsweise:

Probenahme:

1 g homogenisiertes Gewebe wird mit 3.25 ml 0.6 N Perchlorsäure denaturiert. Nach dem Zentrifugieren werden 3 ml des Überstandes mit ca. 130 Mikroliter Kaliumcarbonat auf pH 3.5 gebracht.

Bestimmungsansatz:

0.1 ml enteiweißter und neutralisierter Probe, 0.5 ml Lösung I, 0.1 ml Lösung II und 0.28 ml Wasser

werden in eine Küvette pipettiert, mit Parafilm abgedeckt und gut gemischt. Die eintretende Extinktionsänderung wird registriert, bis sich Konstanz einstellt (ca. 3 Min.). Dann werden 0.02 ml MDH (lösung III) zugesetzt. Die Extinktion wird weiter registriert, bis sich Konstanz einstellt (ca. 30 Min.).

E(Malat) = E2 - E1

Danach werden 0.02 ml Fumarase zugegeben.

E(Fumarat) = E3 - E2

8.2 Bestimmung von Isocitrat

Prinzip:

$$\text{Isocitrat} + \text{NADP} \xrightarrow[\text{dehydrogenase}]{\text{Isocitrat-}} \text{Alphaketoglutarat} + CO_2 + \text{NADPH} + H$$

Die Bildung von NADPH erfolgt stöchiometrisch zur Isocitratmenge und wird als Extinktionszunahme bei 340 nm gemessen.

Lösungen:

I. Tris - Puffer (0.1 M;pH = 7.4):

24.176 g Tris in 100 ml Wasser gelöst; 0.744 g EDTA-Na2H2 * 2 H2O zugegeben, pH mit 2 N HCl auf 7.4 gebracht (Glaselektrode), mit Wasser ad 500ml aufgefüllt.

II. Mangansulfat (20 mM):

67.6 mg MnSO4 * H2O mit Wasser ad 20 ml gelöst

III. Nicotin-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (ca. 5 mM ß-NADP):

12 mg NADP-Na2H in 3 ml Tris-Puffer (Lösung I) gelöst.

IV. Isocitratdehydrogenase, ICDH (ca. 8U/ml):

Handelspräparat mit 56 prozentigem Glyzerin entsprechend verdünnt.

Arbeitsweise:

Probenahme:

Die zur Bestimmung benötigten 0.3 ml Oberstand werden aus dem Überstand der enteiweißten und zentrifugierten Probe beim Alpha-Ketoglutarat entnommen. Der Ober-

stand ist dabei noch nicht neutralisiert.

Bestimmungsansatz:

1 ml Lösung I , 0.2 ml Lösung II, 0.05 ml Lösung III, 0.02 ml Lösung IV und 0.08 ml Wasser werden in eine Halbmikroküvette gegeben und gut gemischt. Nach Konstantwerden der Extinktion (höchstens 3 Minuten) wird deren Wert E1 abgelesen. Dann werden 0.3 ml von der Probe dazugegeben. Nach Ablauf der Reaktion (1-2 Minuten) wird die Extinktion E2 abgelesen.

$$E(\text{Isocitrat}) = E2 - 0.94\ E1$$

8.3 Bestimmung von Alpha - Ketoglutarat

Prinzip:

$$\text{Alphaketoglutarat} + \text{NADH} + \text{NH}_4 \xrightarrow[\text{dehydrogenase}]{\text{Glutamat-}} \text{Glutamat} + \text{NAD} + \text{H}_2\text{O}$$

Pro Mol Alpha - Ketoglutarat wird 1 Mol NADH oxidiert. Gemessen wird die Abnahme der NADH - Extinktion bei 340 nm.

Lösungen:

I. Phosphat (1.75 M K3PO4):

9.3 g K3PO4 * 3 H2O mit Wasser ad 20 ml gelöst.

II. Reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (ca. 8.5 mM ß-NADH):

7 mg NADH-Na2 mit 1ml einprozentige NaHCO3-Lösung gelöst.

III. Glutamat - Dehydrogenase, GlDH (4mg Protein pro ml):

0.2 ml Stammlösung + 0.8 ml 2 M Ammoniumsulfatlösung verdünnt.

Arbeitsweise:

Probenahme: Es werden 2.5 g Gewebe mit 5 ml 1 N Perchlorsäure denaturiert. 2.5 ml des Oberstandes werden mit ca. 0.5 ml K3PO4 - Lösung versetzt und auf pH = 7 - 8 gepuffert.

Bestimmungsansatz:

Es werden 2 ml der Probe mit 0.025 ml NADH (Lösung II) gemischt und die Extinktion E1 abgelesen. Dann werden 0.01 ml der GlDH-Suspension (Lösung III) dazugemischt. Nach 3, 5, 7, 9, 11 und 13 Minuten werden die Extinktionswerte abgelesen. Durch Ex-

trapolation dieser Werte auf den Zeitpunkt der GlDH-Zugabe wird die Extinktion E2 bestimmt.

E1 - E2 = E(Alphaketoglutarat)

(BERGMEYER 1974)

9. Statistische Überlegungen

Bei der Auswertung der Ergebnisse stellte sich heraus, daß eine schiefe Verteilung der Meßwerte vorliegt. Das bedeutet, daß der sehr gebräuchliche "T-Test", welcher eine Normalverteilung voraussetzt, nicht angewandt werden kann. Deshalb kam in der vorliegenden Arbeit der "U-Test" (Test von WILLCOXON, MANN und WHITTNEY), der als Voraussetzung lediglich voneinander unabhängige Stichproben fordert, zur Anwendung. Er stellt eines der schärfsten nicht-parametrischen, das heißt von der Verteilung unabhängigen Verfahren dar.

Mit Hilfe des "U-Tests" kann man nun prüfen, ob der Unterschied signifikant, das heißt statistisch gesichert ist. Sie besagt: Die Unterschiede sind rein zufällig, die Stichproben unterscheiden sich in Wirklichkeit nicht voneinander. Jetzt prüft man die Wahrscheinlichkeit, die für diese These spricht. Liefert der Test nur eine geringe Wahrscheinlichkeit dafür daß sie zutrifft, so darf der Unterschied als signifikant gewertet werden. In Anlehnung an andere Autoren wird die Nullhypothese dann abgelehnt, wenn sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% zutrifft, das heißt in den Versuchen war $p < 0.05$. (Die Auswertung der Meßergebnisse erfolgte im Rechenzentrum Tübingen unter der Anleitung von Herrn Schubring.)

C Ergebnisse

1. Isocitrat

		verbrannte, unbehandelte Tiere			
	KG	12 h	24 h	48 h	7 d
x	0.142	0.143	-	0.150	0.166
s	0.06	0.04	-	0.06	0.128
Sx	0.03	0.02	-	0.02	0.0074
n	4	4	-	6	3

KG = Kontrollgruppe (unverbrannte und unbehandelte Tiere)

	verbrannte, behandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
x	0.198	0.232	0.251	0.236
s	0.055	0.053	0.039	0.049
Sx	0.01	0.01	0.008	0.01
n	25	24	25	25

Bei den verbrannten unbehandelten Tieren liegen die Werte der drei Gruppen auf demselben Niveau wie der Wert der Kontrollgruppe.Es zeigt sich lediglich eine sehr schwache nicht signifikante Konzentrationszunahme.

Nach 24 Stunden findet sich bei den behandelten Tieren eine gegenüber der 12- Gruppe signifikante Erhöhung der Isocitratkonzentration, die nach 48 Stunden wieder etwas abfällt. Nach 7 Tagen ist sie zur 12- Stundengruppe wieder signifikant erhöht.

Ein signifikanter Unterschied ist nach 12 Stunden zwischen den Isocitratkonzentrationen der behandelten zu den unbehandelten Tieren zu verzeichnen. Dabei liegen die Werte der behandelten Ratten höher.

Gegenüber der Kontrollgruppe ergaben sich in keinem Fall signifikante Unterschiede.

ISOCITRAT

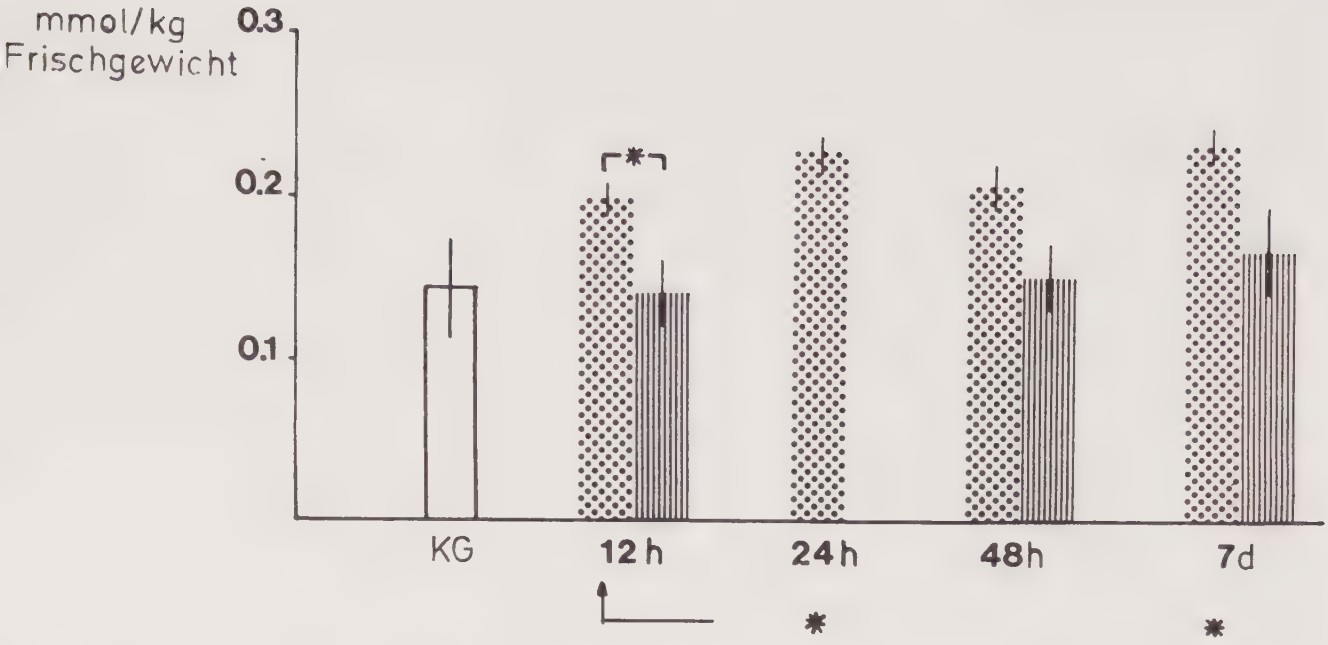


Abb. Isocitrat-Gehalt im Herzmuskel der Ratte nach Verbrennung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)
Dexemethasontherapie, unbehandelt
Kontrollgruppe, * $p \leq 0,05$

Signifikanzenübersicht

	verbrannte, unbehandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
KG	n.s.	-	n.s.	n.s.
12 h		-	n.s.	n.s.
48 h				n.s.

	verbrannte, behandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
KG	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12 h		<0.05	n.s.	<0.05
24 h			n.s.	n.s.
48 h				n.s.

Signifikanzenübersicht von behandelten und unbehandelten Tieren derselben Gruppenzugehörigkeit

		verbrannte, unbehandelte Tiere			
		12 h	24 h	48 h	7 d
verbrannte, behandelte Tiere	12 h	<0.05			
	24 h		-		
	48 h			n.s.	
	7 d				n.s.

2. Alpha- Ketoglutarat

		verbrannte, unbehandelte Tiere			
	KG	12 h	24 h	48 h	7 d
x	0.014	0.017	-	0.023	0.03
s	0.0143	0.018	-	0.006	0.02
Sx	0.0071	0.008	-	0.003	0.012
n	4	5	-	4	3

KG = Kontrollgruppe (unverbrannte und unbehandelte Tiere)

	verbrannte, behandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
x	0.021	0.017	0.028	0.025
s	0.006	0.011	0.010	0.022
Sx	0.004	0.003	0.006	0.005
n	25	22	25	22

Bei den verbrannten unbehandelten Ratten ist ein stetiger nicht signifikanter Anstieg von der 12-Stunden- bis zur 48-Stunden-Gruppe zu verzeichnen.

Bei den verbrannten behandelten Tieren fällt die Alpha-Ketoglutaratkonzentration nach 24 Stunden im Vergleich zu den 12-Stunden- Werten nicht signifikant ab. Dies ändert sich aber nach 48 Stunden, wo der Durchschnittswert im Vergleich mit den 12-Stunden- und 24- Stunden- Gruppen signifikant erhöht vorliegt. Dieser fällt dann nach 7 Tagen signifikant, gemessen an der 48-Stundenkonzentration, wieder ab.

Keine Signifikanz besitzen die Unterschiede sämtlicher Gruppen, sowohl behandelter als auch unbehandelter Tiere, gegenüber der Kontrollgruppe und zueinander.

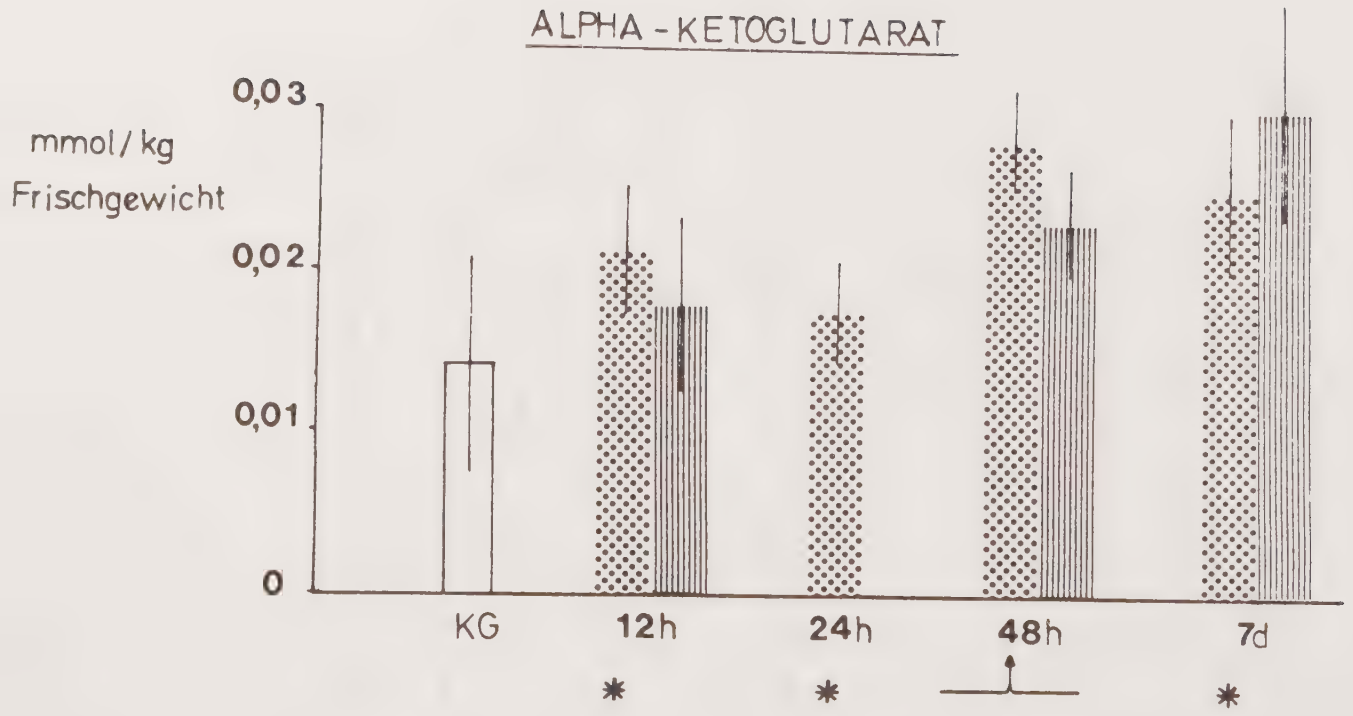


Abb. Alpha-Ketoglutarat-Gehalt im Herzmuskel der Ratte nach Verbrennung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)
Dexamethasontherapie, unbehandelt
Kontrollgruppe, * $p \leq 0,05$

Signifikanzenübersicht

	verbrannte, unbehandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
KG	n.s.	-	n.s.	n.s.
12 h		-	n.s.	n.s.
48 h				n.s.

	verbrannte, behandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
KG	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12 h		n.s.	<0.05	n.s.
24 h			<0.05	n.s.
48 h				<0.05

Signifikanzenübersicht von behandelten und unbehandelten Tieren derselben Gruppenzugehörigkeit

		verbrannte, unbehandelte Tiere			
		12 h	24 h	48 h	7 d
verbrannte, behandelte	12 h	n.s.			
	24 h		n.s.		
	48 h			n.s.	
	7 d				n.s.

3. Fumarat

		verbrannte, unbehandelte Tiere			
	KG	12 h	24 h	48 h	7 d
x	0.11	0.13	-	0.216	0.208
s	0.1	0.032	-	0.052	0.1
Sx	0.05	0.012	-	0.036	0.057
n	4	7	-	2	3

KG = Kontrollgruppe (unverbrannte und unbehandelte Tiere)

	verbrannte, behandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
x	0.065	0.091	0.105	0.079
s	0.022	0.035	0.036	0.027
Sx	0.004	0.007	0.007	0.005
n	25	25	25	25

Nach 12 Stunden verzeichnet man bei den verbrannten unbehandelten Tieren einen nicht signifikanten Anstieg, der nach 48 Stunden in seinem Niveau in etwa stehen bleibt. Alle Werte liegen nicht signifikant über der Kontrollgruppe.

Bei den verbrannten behandelten Tieren steigt die Konzentration nach 12 Stunden signifikant an und bleibt auch nach 48 Stunden noch erhalten. Nach 7 Tagen fällt die Fumaratkonzentration signifikant gegenüber der 48- Stunden- Gruppe wieder ab.

Signifikant unterscheiden sich die Werte zwischen den behandelten und unbehandelten Ratten nach 12 Stunden und nach 7 Tagen. Beidesmal liegen die Fumaratkonzentrationen der unbehandelten Tiere höher.

Gegenüber der Kontrollgruppe ergeben sich in keinem Fall signifikante Unterschiede.

FUMARAT

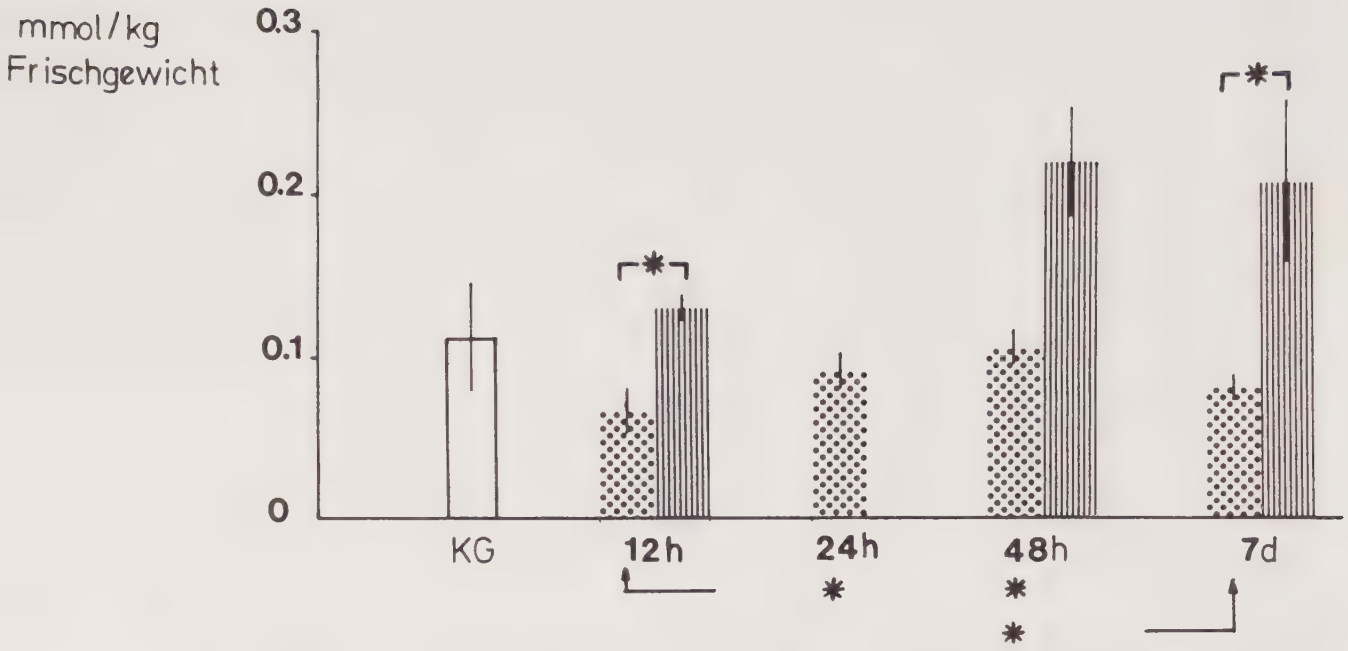


Abb. Fumarat-Gehalt im Herzmuskel der Ratte nach Verbrennung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)
Dexamethasontherapie, unbehandelt
Kontrollgruppe, * $p \leq 0,05$

Signifikanzenübersicht

	verbrannte, unbehandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
KG	n.s.	-	n.s.	n.s.
12 h		-	n.s.	n.s.
48 h				n.s.

	verbrannte, behandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
KG	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12 h		<0.05	0.05	n.s.
24 h			n.s.	n.s.
48 h				<0.05

Signifikanzenübersicht von behandelten und unbehandelten Tieren derselben Gruppenzugehörigkeit

		verbrannte, unbehandelte Tiere			
		12 h	24 h	48 h	7 d
verbrannte, behandelte	12 h	<0.05			
	24 h		-		
	48 h			n.s.	
	7 d				<0.05

4. Malat

		verbrannte, unbehandelte Tiere			
	KG	12 h	24 h	48 h	7 d
x	0.347	0.415	-	0.459	0.353
s	0.093	0.132	-	0.042	0.112
Sx	0.046	0.05	-	0.03	0.064
n	4	7	-	2	3

KG = Kontrollgruppe (unverbrannte und unbehandelte Tiere)

	verbrannte, behandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
x	0.386	0.395	0.148	0.278
s	0.064	0.065	0.098	0.055
Sx	0.012	0.013	0.02	0.011
n	26	24	25	25

Bei den verbrannten unbehandelten Tieren ist von der 12-Stunden-Gruppe zu der 48- Stunden- Gruppe ein nicht signifikanter Anstieg und zu der 7- Tage- Gruppe ein nicht signifikanter Konzentrationsabfall zu verzeichnen.

Bei den verbrannten behandelten Tieren ist ebenfalls ein nicht signifikanter Konzentrationsanstieg von der 12- Stunden- Gruppe über die 24- Stunden- Gruppe zur 48- Stunden-Gruppe zu beobachten, der dann aber zur 7- Tage- Gruppe hin signifikant abfällt. Diser Wert ist sowohl gegenüber der 48-Stunden- Gruppe, als auch gegenüber der 24- und 12- Stunden-Gruppe signifikant erniedrigt.

Keine Signifikanz besitzen die Unterschiede sämtlicher Gruppen, sowohl behandelter als auch unbehandelter Tiere, gegenüber der Kontrollgruppe und zueinander.

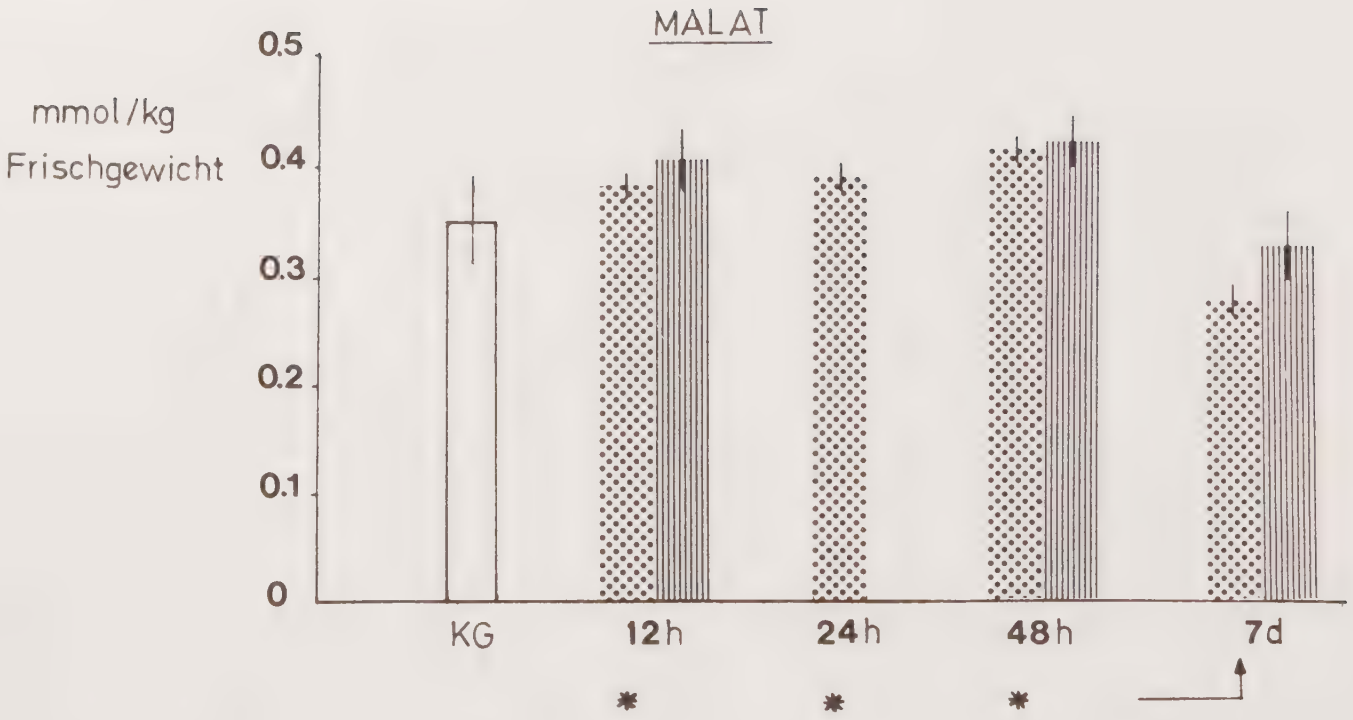


Abb. Malat-Gehalt im Herzmuskel der Ratte nach Verbrennung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)
Dexamethasontherapie, unbehandelt
Kontrollgruppe, * $p \leq 0{,}05$

Signifikanzenübersicht

	verbrannte, unbehandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
KG	n.s.	-	n.s.	n.s.
12 h		-	n.s.	n.s.
48 h				n.s.

	verbrannte, behandelte Tiere			
	12 h	24 h	48 h	7 d
KG	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12 h		n.s.	n.s.	<0.05
24 h			n.s.	<0.05
48 h				<0.05

Signifikanzenübersicht von behandelten und unbehandelten Tieren derselben Gruppenzugehörigkeit

		verbrannte, unbehandelte Tiere			
		12 h	24 h	48 h	7 d
verbrannte, behandelte Tiere	12 h	n.s.			
	24 h		-		
	48 h			n.s.	
	7 d				n.s.

D Diskussion

1. Hormonbedingte Stoffwechselveränderungen

Der Schock und die Belastung, die nach einer Verbrennung auftreten, sind Ursache für die Stimulierung der Hypophyse (SCHUMER 1968). Diese schüttet eine Reihe von Hormonen aus, die ihrerseits wiederum peripher gelegene Organe zur Hormonfreisetzung veranlassen. Auch das Nebennierenmark (NNM), das von der Hypophyse unabhängig ist, wird durch die Verbrennung stimuliert und sezerniert Katecholamine.

Dies ist der Beginn einer Reihe komplexer hormonell hervorgerufener Stoffwechselveränderungen, die es im folgenden kurz abzuhandeln gilt.

Die KATECHOLAMINE, speziell Adrenalin, bewirken über die Adenylcyclase die Aktivierung der Phosphorylase und mobilisieren somit die Glycogenolyse in Leber und Skelettmuskel. Für den Gesamtorganismus steht allerdings nur die Leberglucose zur Verfügung, da der Muskel keine Glucose an das Blut abgeben kann (BUDDECKE 1977).

Weiter werden gesteigert der Glucoseverbrauch in der Peripherie, Glycolyse und Gluconeogenese und im Fettgewebe der Abbau der Fettsäuren.

Die Glycogenolyse wird auch durch GLUCAGON unterstützt, dessen vermehrte Ausschüttung der gestiegene Katecholaminspiegel und der gesteigerte Sympathikotonus verursachen.

Der durch Streß erhöhte ACTH-Spiegel veranlaßt eine Gluco- und Mineralocorticoid-Ausschüttung. Glucocorticoide (Cortisol) stimulieren die Gluconeogenese aus Aminosäuren, sie sind proteinkatabol und erhöhen auf diese Art und Weise den Blutzucker. Sie unterstützen zusätzlich die Glycogensynthese; Verbrauch in der Peripherie und Glycolyse werden gehemmt. Die Folge ist eine reaktive Insulinproduktion. Ist sie gut, wie dies beim gesunden Menschen der Fall ist, so bedarf es großer Mengen glucotroper Corticoide, um eine Hyperglycämie hervorzurufen. Ist die Funktionsreserve klein, z.B. bei vorbestehendem Diabetes mellitus, so kann sich ein sogenannter Steroiddiabetes mit Glucosurie entwickeln. Die diabetogene Wirkung der Glucocorticoide ist individuell, also sehr verschieden.

Ein weiteres Hormon, das STH, wirkt blutzuckersteigernd. Im Normalfall kommt es nur bei Hyperglycämie und körperlicher Belastung zur Wirkung, bei Verbrennungen wird es jedoch direkt durch Hypophysenreizung freigesetzt. Neben seiner Wirkung als Insulinantagonist mobilisiert es Depotfett (KARLSON 1972).

Diese bis hierher aufgezeigten Hormonwirkungen führen zu einer Hyperglycämie.

Über die Dauer der Hyperglycämie gibt es unterschiedliche Auffassungen.

DOMRES (1977) fand heraus, daß nur in den ersten 2 - 3 Tagen eine Hyperglycämie vorliegt, aus der im weiteren Verlauf sogar eine Hypoglycämie resultieren kann. Er führt dies auf eine Erschöpfung der Glycogenreserven zurück. DOLECEK (1970) fand jedoch einen über Wochen erhöhten Blutzucker (zum Teil bei Untersuchungen am Menschen) (RÖSCH 1978).

Damit die Zelle die reichlich angebotenen Kohlenhydrate aufnehmen kann, benötigt sie INSULIN. Wie eingangs bereits erwähnt, ist dieser Vorgang wegen peripherer Insulinresistenz und verminderter Insulinausschüttung stark verlangsamt (THOMAS 1979). Ursache hierfür sind der erhöhte Katecholamin- und Glucocorticoidspiegel (SILBERNAGL 1979).

2. Glucocorticoidwirkungen

Die Glucosteroide werden in der Zona fasciculata der NNR gebildet, und zwar hauptsächlich Cortisol und in geringerem Ausmaß Cortison. Cortison, das etwas schwächer wirksam ist als Cortisol, kann nur in der NNR selbst, nicht aber im NNR-Venenblut nachgewiesen werden.

Neben den bereits erwähnten Wirkungen des Cortisols auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel hat es noch viele weitere Wirkungen im Gesamtorganismus.

Sein proteinkataboler Wirkungsmechanismus führt über die negative Stickstoffbilanz zu Osteoporose, Abnahme der Muskelmasse, Atrophie der Haut, sowie beim Kind zur Hemmung des Wachstums.

Der Fettstoffwechsel wird durch Cortisol indirekt über die Kohlenhydrate beeinflußt. Durch Cortisol tritt eine Fettmobilisation in der Leber ein. Durch die reaktiv erhöhte Insulinausschüttung (Insulin ist der wichtigste Gegenspieler von Cortisol, JORES 1976) wird die Fettneubildung durch Cortisol begünstigt. Jede nicht im Stoffwechsel verwandte Kalorie

wird als Glucose in das Fettgewebe geschleußt und dort aufgebaut (KLAUS, HENI 1977). Weil das Fettgewebe am Körperstamm insulinempfindlicher ist als das übrige, entsteht das für den M. Cushing typische Vollmondgesicht mit Stiergenick und Stammfettsucht (KÖTTLER 1980).

Änderungen im Elektrolytstoffwechsel sind die Folgen der mineralocorticoiden Restwirkung der Glucocorticoide, nicht die Folge der Glucocorticoidwirkung. Sie beträgt ungefähr nur 1/1000 der Wirkung von Aldestoron. In höheren Dosen führt aber auch Cortisol zur Natriumretention und verstärkter Kaliumausscheidung. Das von uns verwendete Dexamethason besitzt praktisch keine mineralocorticoiden Eigenschaften, s.u..

An der Niere steigern Glucocorticoide das Glomerulumfiltrat und die Nierendurchblutung und wirken dadurch diuretisch.

Auch die Hämatopoese wird durch Glucocorticoide beeinflußt, und zwar durch Steigerung der Erythro-, der Granulo- und der Thrombozytopoese mit im Blut nachweisbarer Polyglobulie, Leukozytose und Thrombozytose (Thromboseneigung beim Cushing-Syndrom). Eine mitauftretende Lymphozytopenie wird im nächsten Kapitel besprochen.

Im Magen nimmt die Pepsin- und HCl-Produktion zu und die Produktion von dem die Magenwand schützendem Schleim gleichzeitig ab, sodaß es bei Glucocorticoid-Therapie leicht zu Läsionen an Magen und Duodenum kommen kann. Durch Hemmung der Prostaglandinsynthese ist die entzündliche Reaktion und der entstehende Schmerz verringert.

Das Kreislaufsystem wird nur beim zum Hypertonus Disponierten, durch die permissive Wirkung des Cortisols für Noradrenalin, beeinflußt.

Zentralnervöse Funktionen werden von Glucocorticoiden vor allem im psychischen Bereich verändert. Euphorie als auch Depressionen können die Folge sein. Bei bestehender Epilepsie nimmt die Krampfneigung zu.

Am Auge kann sich, besonders bei Kindern, ein Katarakt entwickeln, bei erwachsenen Rheumatikern unter einer hochdosierten Langzeittherapie ebenfalls (WELLHÖNER 1976, KLAUS, HENI 1977).

3. Therapie mit Glucocorticoiden

Der Anwendungsbereich der Glucocorticoide erstreckt sich auf die Behandlung entzündlicher und allergischer Erkrankungen. Hierzu stehen verschiedene Präparate mit unterschiedlichen Wirkungsquantitäten, bezogen auf Cortisol, zur Verfügung.

	rel.Gluco-corticoid-Wirksamkeit	rel.Mineralo-corticoid-Wirksamkeit	sog. Cushingschwellendosis
- Cortison (Cortison R)	0.8	0.8	60
- Cortisol (Hydrocortison R)	1	1	50
- Prednison (Decortin R)	4-5	0.8	10
- Prednisolon (Decortin-H R)	4-5	0.8	10
- CH3-Prednisolon (Urbason R)	5-6	0.8	8
- Triamcinolon (Volon R)	5-8	0	8
- Dexamethason (Fortecortin R)	25-30	0	2

Bei systemischer Langzeittherapie können die typischen Steroidnebenwirkungen auftreten, wenn die sogenannte Cushingschwellendosis überschritten wird, in der Regel aber erst bei einer Behandlungsdauer von über 10 Tagen.

Die Indikationen einer Glucocorticoid-Therapie aufzählen zu wollen, wäre entweder zu umfangreich oder unvollständig. Wichtiger ist es, die antiphlogistische Wirkung, die auf der Hemmung mehrerer Phasen

der Entzündungsreaktion beruht, zu beschreiben.

Hierzu tragen folgende Einzelvorgänge bei:

- Hemmung der exsudativen Phase: Der Austritt von Leukozyten und die Exsudation von Plasma werden gehemmt

- Stabilisierung der Lysosomenmembranen

- Stabilisierung der Plasmamembranen, dadurch Hemmung der entzündlichen Zellschwellung

- Hemmung des Austritts von Lysozym aus Granulozyten

- Hemmung der Fibroblastenproliferation, dabei aber Beeinträchtigung der Kollagenbildung und Reduzierung der Bindegewebssubstanz.

Bei der Behandlung allergischer Erkrankungen ist eine Früh- von einer Spätwirkung zu unterscheiden.

Frühwirkung:

Bei Primaten unterbrechen Glucocorticoide bei genügend hoher Dosierung die Reaktion des Gewebes auf die bei der AG-AK-Reaktion freigesetzten Stoffe, besonders die auf Histamin. Sie beeinflussen aber nicht die AG-AK-Reaktion oder die Histaminfreisetzung selbst. Bei der Ratte wird die AK-Bildung direkt gebremst.

Spätwirkung:

Durch die starke Einschmelzung lympha-

tischen Gewebes und die schnelle Abnahme der Lymphozyten nimmt die AK-Bildung stark ab.

(KLAUS, HENI 1977, WELLHÖNER 1976, FÜLLGRAFF, PALM 1979, KÖTTLER 1979, KÖTTLER 1980, TAUSK 1973, SCHRÖDER 1976)

4. Pharmakokinetik am Verbrennungspatienten

Untersuchungen am Verbrennungspatienten über die Pharmakokinetik und pharmakologische Wirksamkeit der Medikamentation haben bisher noch zu keinen einheitlichen Ergebnissen geführt. Dies ist auch nicht verwunderlich, da keine Verbrennung exakt der anderen gleicht und die Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und renale Elimination der therapeutischen Mittel stark von ihren physiochemischen Eigenarten und dem pathophysiologischen Zustand des Patienten abhängen.

Individuelle Reaktionen auf verschieden starke Verbrennungen und nachfolgende Komplikationen sind es, die unvorhersehbare Veränderungen in der Pharmakokinetik der Medikamente verursachen.

Im fortgeschrittenen Schockzustand werden die Medikamente schlechter in die Peripherie transportiert, was auf die Vasokonstriktion der Endstrombahnen und verminderte cardiale Auswurfleistung zurückzuführen ist. Dies zeigt, neben anderen Gründen, die Notwendigkeit einer sofort einsetzenden Therapie auf.

Medikamente, die entweder an Albumine gebunden oder

frei im Serum vorhanden sind, fluktuieren durch die veränderte Kapillarpermeabilität vom Intra- in den Extrazellulärraum. Hinzu kommt noch eine Verringerung der Bindungsstellen für Pharmaka durch ein Defizit an Albuminen.

Die Verstoffwechselung von Medikamenten, die über die Leber abgebaut werden, ist ebenfalls starken Schwankungen unterworfen, je nach Ausmaß der Leberzellschädigung.

Unterschiediche Ansichten bestehen über die Nierenfunktion. Neben der eingangs erwähnten Verminderung der GFR ist aber auch schon der gegenteilige Vorgang beobachtet worden. Verschiedene Autoren machten dabei eine gesteigerte Prostaglandinsynthese in der verbrannten Haut bzw. vermehrte Glucagonausschüttung dafür verantwortlich; beide Hormone sollen die GFR steigern.

Andere Autoren vermuten eine verstärkte Elimination von Medikamenten durch die verletzte Haut. Genauso gut können Medikamente aber auch durch die verbrannte Haut aufgenommen werden. Dabei ist der Grad der transcutanen Resorption sehr unterschiedlich und von vielerlei Faktoren abhängig, sodaß auf einen verläßlichen systemischen Medikamentenspiegel nicht geschlossen werden kann (SAWCHUK 1980).

5. Pharmakokinetik von Dexamethason am Verbrennungspatienten

Cortisol liegt im Serum zu 90 % hochspezifisch an Transcortin (Alpha-2-Globulin) gebunden vor. Übersteigt seine Konzentration im Serum 20 Mikrogramm/100 ml (normale Werte in Ruhe: 5 - 25 Mikrogramm/100 ml) wird es unspezifisch an Albumine gebunden (FORTH, HENSCHLER 1977).

Bei unserer massiven Corticoidapplikation kann man daher von einer fast vollständigen Bindung von Dexamethason an Albumine ausgehen, die ungefähr bei 80 % liegt (WENZEL, Diss. in Vorbereitung, VARMA 1980).

Dexamethason hat eine Halbwertszeit (HWZ) von durchschnittlich 200 Minuten. Es wird in der Leber inaktiviert und als Glucuronid über die Nieren ausgeschieden (FORTH, HENSCHLER 1977).

Eine Verlängerung der HWZ wird demnach auftreten durch Leberzellschädigung und eine Senkung der glomerulären Filtrationsrate. Ebenso fluktuiert das an Albumin gebundene Dexamethason vom Intravasalraum ins Gewebe und entzieht sich somit dem möglichen Abbau. Diese verzögerte Ausscheidung tritt aber auch nur dann auf, wenn es trotz Dexamethasontherapie zu diesen Veränderungen kommen sollte. Sie verhindert ja die Permeabilitätserhöhung der Kapillaren und erhöht die GFR. Der Leberstoffwechsel wird zudem auch günstig durch die Therapie beeinflußt (s.u.).

Eine Verkürzung der HWZ würde begünstigt durch eine verstärkte Elimination über die Haut, eine erhöhte

GFR, eine verminderte Plasmaeiweißbindung durch das Albumindefizit und eine Verteilungsstörung im Körper mit erhöhtem Durchfluß durch die Leber.

Es ist aufgrund der o.a. Überlegungen schwierig zu beurteilen, wie die Pharmakokinetik von Dexamethason vonstatten geht. Es gibt Faktoren, die eine Wirkungsverkürzung bewirken, andererseits kann die Wirkung auch verlängert werden. Zudem können sämtliche Faktoren durch die Wirkung des applizierten Pharmakons selbst wieder beeinflußt werden, sodaß es möglicherweise zu einer unveränderten Elimination von Dexamethason kommt, wie wir sie bei nicht verbrannten Patienten vorfinden.

Interessant hierzu ist die Untersuchung von VARMA (1980), der die Wirkung und Pharmakokinetik von Dexamethason an Ratten unter proteinarmer Kost untersuchte. Er stellte bei Proteinmangelernährung eine Abnahme der antiphlogistischen Wirkung fest, die er aber nicht auf signifikante Veränderungen bezüglich der Plasmahalbwertszeit, dem Verteilungsraum, der Clearance, der Bioverfügbarkeit und der Serumproteinbindung zurückführen konnte. Er vermutet daher bei Eiweißmangel eine Schädigung der Steroid--Zell-Interaktion.

6. Therapie mit Dexamethason

6.1 Membranwirkungen

Dexamethason ist ein synthetisches fluoriertes Corticoid (9-Alpha-Fluor-16-Alpha-Methyl-Prednisolon). Es besitzt eine sehr starke Glucocorticoidwirkung ohne mineralocorticoide Eigenschaften. Die daraus abzuleitende Folgerung einer membranstabilisierenden antihistaminischen Wirkung findet sich auch schon längere Zeit in der Hirnödemprophylaxe und -therapie bestätigt. GOBIET (1977) führte intrakranielle Druckmessungen am Schädel-Hirn-verletzten Patienten durch und wies einen signifikant gesenkten Hirndruck bei hochdosierter Gabe von Dexamethason nach. Bei normaler Dosierung bestand kein signifikanter Unterschied zu einer Patientengruppe ohne Dexamethasontherapie. Zu denselben Ergebnissen kam auch JORES (1976), der mit hohen Dosen Prednison therapierte.

GOBIET beobachtete bei seinen Untersuchungen auch, daß bei der Patientengruppe mit hoher Dexamethasondosierung sich kein Fall mit Lungenödem entwickelte. Dies zeigt die extrazerebrale Wirkung von Dexamethason auf.

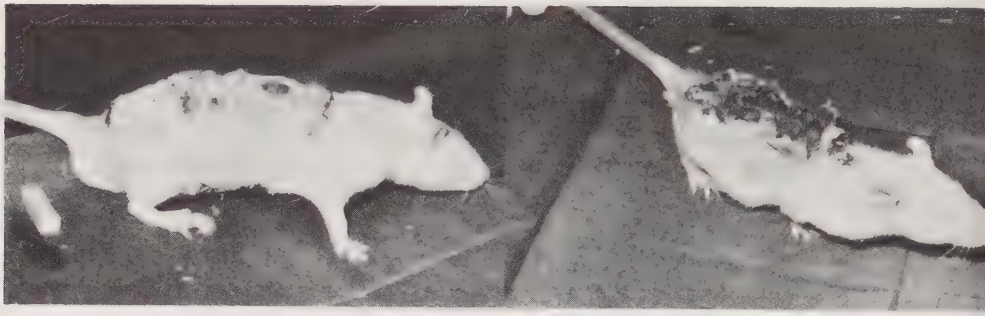
Durch sofortige Gabe von Antacida begegnete er erfolgreich dem ulcerogenen Effekt dieses Glucocorticoids.

Daß seine gemessenen Elektrolytwerte im Bereich der Norm lagen, war aufgrund der fehlenden mineralocorticoiden Eigenschaften von Dexamethason zu erwarten.

Bei den Blutzuckerspiegeln seiner Patienten stellte er trotz hochdosierter Therapie keine signifikanten Unterschiede fest. MÄDER und WENZEL (Diss. in Vorbereitung) befassen sich zur Zeit mit den Metaboliten der Glycolyse unter einer Dexamethasontherapie nach experimenteller Verbrennung.

6.2 Wundheilung

Eine weitere Beobachtung GOBIETS war eine ungestörte Wundheilung. Die Hemmung der Glucocorticoide auf die Fibroblastenproliferation mit Beeinträchtigung der Kollagenbildung läßt das Gegenteil vermuten, was wir durch unsere eigene Beobachtung bestätigen können.



Verbrennung 3.Grades
Keine Behandlung
Befund 2 Wochen später:
Reizlose Wundverhältnisse,
Wundheilung unter Schorf.

Verbrennung 3.Grades
Dexamethasonbehandlung
Befund 2 Wochen später:
Gestörte Wundheilung,
Wunddehiszenz, feuchte
Randnekrosen.

Die Wundheilung der therapierten Ratten war gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren erheblich verlangsamt.

Nach Abheilen der Wunden kann man aus dieser Glucocorticoidwirkung therapeutischen Nutzen ziehen. Bei den meisten Patienten mit drittgradigen Verbrennungen kommt es oft erst Monate später nach dem Abheilen der Wunden zu einer überschießenden Proliferation von Granulations-, also Bindegewebe; man spricht dann von hypertrophen Narben bzw. Narbenkeloiden. Hier bewies sich die externe Steroidanwendung mittels steroidhaltigen Folien im frühen Aktivitätsstadium der Hypertrophie als sehr wirkungsvoll (MÖLLER 1976).

6.3 Wirkung auf den Kreislauf

Dexamethason soll bei schweren Schockzuständen eine direkte vasodilatative Wirkung besitzen, um die Mikrozirkulation in den peripheren und viszeralen Kapillaren zu verbessern. Dies wird aber erst bei massiver Dosierung erreicht. Bei niedriger Dosierung bzw. bei physiologischer Cortisolkonzentration im Serum kommt es ja durch den bereits erwähnten permissiven Effekt für Noradrenalin und entsprechende Vasopressoren zur Verkleinerung des Gefäßlumens (FORTH, HENSCHLER 1977). Unsere hochdosierte Therapie müßte sich demnach positiv auf die Durchblutung der Peripherie ausgewirkt haben. Entscheidend ist aber der frühzeitige Behandlungsbeginn, bevor durch Sludge und Mikrothromben eine Minderung des Stromvolumens einsetzt. Andererseits könnte aber die thrombozytopoetische Wirkung von Dexamethason diesen Vorteil der Gefäßweitstellung wiederum aufheben. Diesem Nachteil könnte eventuell durch die Gabe von Streptokinase begegnet werden, denn Streptokinase kann Mikrozirkulationsstörungen durch seinen thrombolytischen Effekt meßbar reduzieren (HETTICH 1977).

6.4 Wirkung auf den Citratzyklus

Der Durchfluß durch den Citratzyklus wird durch den ersten Schritt, die Citrat-Synthetase-Reaktion bestimmt. Er hängt ab von der Oxalacetat- und Acetyl--CoA-Konzentration und der Aktivität der Citratsynthetase (KREBS 1970).

Die meisten Untersuchungen wurden bisher an der Rattenleber gemacht, wo auch immer die größten Konzentrationsunterschiede im Intermediärstoffwechsel nach einem Verbrennungstrauma vermutet und auch festgestellt wurden. Gefunden wurde eine gesteigerte ß-Oxidation der freien Fettsäuren mit verstärkter Bildung von Acetyl-CoA und Acetyl-CoA-Thioestern, die die Citratsynthetase hemmen.

Eine Blockierung dieser Citratsynthetase ist der Grund für die Drosselung der Energieproduktion im Citratzyklus (THRELFALL 1970). In der Atmungskette wird weniger oder gar kein ATP produziert. NADH wird nicht mehr zu NAD oxydiert, womit die Reaktion

Pyruvat + NADH --------> Lactat + NAD

nur noch nach rechts abläuft. Der Lactat-Pyruvat--Quotient steigt an.

Im Citratzyklus wird die Dehydrierung von Isocitrat, Alpha-Ketoglutarat und Malat durch Mangel an diesem Co-Enzym gebremst.

Daß Dexamethason einen Einfluß auf diese im Schock abnormal verlaufenden Stoffwechselvorgänge hat, wies SCHUMER (1968) nach. Er führte seine Versuche bei

Tieren unter hypovolämischem Schock mit radioaktiv markierter Glucose durch und stellte einen starken Abfall in der Lactat-Pyruvat-Aktivität und einen starken Anstieg der Radioaktivität bei Zwischenprodukten des Citratzyklus nach. Leber, Gastrointestinaltrakt und die Skelettmuskeln wurden von ihm untersucht. Am markantesten waren die Veränderungen wiederum in der Leber, sowohl bei den Tieren der Kontrollgruppe, als auch bei den mit Dexamethason behandelten. Der Lactat-Pyruvat-Quotient stieg nach Verbrennung auf 4,7 (Kontrollgruppe: 0,51). Die Therapie mit Dexamethason konnte den Lactat-Pyruvat--Quotient auf 0,42 reduzieren.

Die Metaboliten des Citratzyklus unter Dexamethason--Therapie wurden bei allen untersuchten Geweben in etwa gleich erhöhter Konzentration vorgefunden. Eine Verbesserung der Stoffwechselsituation bezüglich der Energiegewinnung ist hieraus deutlich abzuleiten. KOCH (Diss. in Vorbereitung) erhielt bei unseren Versuchen bezüglich der Leberwerte im Citratzyklus dasselbe Resultat.

6.5 Wirkung auf den Citratzyklus im Herzmuskel

Am Herzen konnten im Vergleich zur Leber nur wenige signifikante Konzentrationsunterschiede gefunden werden. Auch die Quantität der Metabolitenänderungen im Citratzyklus spielte sich in einem viel kleineren Konzentrationsbereich ab. Die Stoffwechselvorgänge in diesem Organ scheinen sich durch die Verbrennung mit als auch ohne Therapie nur relativ wenig beeinflussen zu lassen. Dies trifft sich auch mit den Ergebnissen anderer Tübinger Untersucher (DOMRES 1977, van de LOO 1976), die die Stoffwechselvorgänge

der Glycolyse am Herzen untersucht hatten. Bei ihnen lagen die gefundenen Meßwerte im Myocard - von kleinen Abweichungen abgesehen - der Kontrollgruppe am nächsten, verglichen mit anderen Organen (ihre Versuchstiere erhielten kein Dexamethason).

Im folgenden werden die von uns gemessenen Parameter des Citratzyklus im Myocard besprochen. Es muß bei den Ergebnissen allerdings bedacht werden, daß uns für die Kontrollgruppen (verbrannte, unbehandelte Tiere und unverbrannte Tiere) nur relativ wenige Meßwerte zur Verfügung gestellt werden konnten. Dies führte bei diesen Gruppen zu höheren Standardabweichungen als bei den von uns verbrannten und behandelten Tiere.

6.5.1 Isocitrat

Citrat wird durch das Enzym Aconitase mittels Transduktion einer OH-Gruppe sterisch verändert, woraus Isocitrat entsteht. Da Isocitrat nur durch die NAD--abhängige Isocitratdehydrogenase in Alpha-Ketoglutarat umgewandelt werden kann und keine anderen Zu- und Abflußmöglichkeiten zu diesem Metaboliten des Citratzyklus bestehen, kann man davon ausgehen, daß Citrat und Isocitrat in einem bestimmten Konzentrationsverhältnis zueinander bestehen.

Eine mögliche Hemmung der Aconitase durch Fluoracetat bzw. Fluorcitrat (BUDDECKE 1977) kann in unseren Versuchen ausgeschlossen werden.

Bei diesen Metaboliten des Citratzyklus konnte nach

12 Stunden eine signifikante Erhöhung der behandelten Tieren zu den unbehandelten registriert werden. Da bei beiden Gruppen keine signifikante Änderung zur Kontrollgruppe besteht, kann nun nicht genau definiert werden, ob Dexamethason eine bei Verbrennung erniedrigte Konzentration an Isocitrat wieder normalisiert, oder ob es eine Konzentrationssteigerung bei unveränderter bzw. nur leicht veränderter Isocitratmenge hervorruft. Auf jeden Fall könnte die deblockierende Wirkung von Dexamethason auf die Citratsynthetase mit nachfolgender Citrat- und Isocitraterhöhung zur Erklärung dieses signifikanten Unterschiedes herangezogen werden. Andererseits könnte die membranstabilisierende Wirkung des Corticoids die Aufhebung eines Isocitratkonzentrationsabfalls verständlich machen, sollte er durch eine Membranschädigung mit anschließendem Austritt von Isocitrat in den extrazellulären Raum hervorgerufen worden sein.

6.5.2 Alpha-Ketoglutarat

Während in der Leber (DOLECEK 1970) und im Blut (POLLERT 1978) ein deutlicher Anstieg der Alpha-Ketoglutaratkonzentration festgestellt werden konnte und entsprechend ein Block der Alpha-Ketoglutaratdehydrogenase zur Erklärung herangezogen wurde, konnten im Gehirn und im Herzen bei den unbehandelten Tieren keine signifikanten Änderungen in der Konzentration dieser Metaboliten nachgewiesen werden.

Auch bei den mit Dexamethason behandelten Tieren besteht keine signifikante Änderung zur Kontrollgruppe. Dafür finden wir aber einen signifikanten Anstieg nach 48 Stunden zur 12- und 24-Stunden-Grup-

pe und wieder einen signifikanten Abfall nach 7 Tagen zur 48-Stunden-Gruppe. Dies könnte man sich folgendermaßen erklären: Die Alpha-Ketoglutaratdehydrogenase hat gegenüber der Citratsynthetase eine geringe maximale Umsatzgeschwindigkeit (OEHLER 1981). Durch ein gesteigertes Angebot von Isocitrat kann dieses Enzym dann überlastet werden. So findet sich auch bei Isocitrat nach 24 Stunden bzw. nach 7 Tagen eine gegenüber der 12-Stunden-Gruppe signifikante Erhöhung.

Die 12-Stunden-Werte von Isocitrat der behandelten Tiere sind auch im Vergleich zu den unbehandelten Tieren signifikant erhöht.

Von einem annähernd parallelen Kurvenverlauf von Alpha-Ketoglutarat und Isocitrat bei den behandelten Tieren kann man allerdings nicht sprechen, denn nach 48 Stunden ist die Alpha-Ketoglutaratkonzentration gegenüber den 12und 24-Stunden-Werten signifikant erhöht. Eine denkbare Erklärung wäre die Tatsache, daß ein großer Teil von Aminosäuren an dieser Stelle in den Citratzyklus eingeschleußt werden. Da Dexamethason den ohnehin bei Verbrennungen schon vorhandenen Proteinkatabolismus verstärkt, könnte durch Transaminasentätigkeit aus Aminosäuren vermehrt Alpha-Ketoglutarat gebildet werden. Dieser Zufluß könnte eventuell zur Erklärung der isolierten Alpha--Ketoglutaratkonzentrationserhöhung nach 48 Stunden herangezogen werden.

Bezogen zur Kontrollgruppe sind jedoch alle Änderungen so minimal, daß in keinem Fall eine Signifikanz auftritt. Auffällige Kurvensprünge können wiederum nur in der Leber beobachtet werden (KOCH, Diss. in Vorbereitung).

6.5.3 Fumarat/Malat

Bei der Betrachtung der Ergebnisse kann man in etwa von einem parallelen Verlauf der Kurven sprechen. Dies ist durchaus wahrscheinlich, da beide Metaboliten durch Anlagerung bzw. Abspaltung von Wasser - katalysiert durch Fumarase - ineinander übergeführt werden können.

Beim Fumarat findet sich nach 12 Stunden und nach 7 Tagen ein signifikanter Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren, aber in keinem Fall zur Kontrollgruppe. Daß die gemessenen Werte der behandelten Tiere niedriger liegen als die der unbehandelten, steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Untersucher (KOCH, BOSCH, Diss. in Vorbereitung, SCHUMER 1968). Eine Hemmung der Fumarase im Verbrennungsschock ist nicht erklärbar, da dieses Enzym Coenzym unabhängig ist (NAD wird nicht benötigt). Zudem müßte bei der Therapie mit Dexamethason bei einer eventuellen Zuflußerhöhung von Fumarat aus dem Abbau von Tyrosin, vermittelt durch die glucoplastische Wirkung von Dexamethason der Konzentrationsspiegel ja über dem der unbehandelten Tiere liegen. Der letztere Sachverhalt könnte zur Erklärung der signifikanten Anstiege der 24- und 48-Stunden-Gruppe zur 12-Stunden-Gruppe dienen, indem man annimmt, daß der gluconeogenetische Prozeß langsam in Gang kommt.

Bei Malat ist bei Betrachtung sämtlicher Gruppen zueinander lediglich ein signifikanter Konzentrationsabfall bei den verbrannten behandelten Tieren von der 12-, 24- und 48-Stunden-Gruppe zu der 7-Ta-

ge-Gruppe festzustellen. Da die Tiere 24 Stunden nach dem Setzen des Traumas zum letzten Mal Dexamethason erhielten und die restlichen 6 Tage bis zur Organentnahme ohne Therapie blieben, spricht dies für die ausbleibende Wirkung des Dexamethasons.

Dieselbe signifikante Konzentrationssenkung ist auch beim Fumarat zu finden und beim Alpha-Ketoglutarat.

6.6 Kontraindikationen

Ziel der Dexamethasontherapie war es, die stark erhöhte Letalität zwischen der 24. und 48. Stunde zu senken. Daher wurde auch nur bis zur 48. Stunde nach Setzen der Verbrennung therapiert. Für diese kurzfristige Therapie gibt es nur relative Kontraindikationen, da bei vitalen Indikationen selbst schwerste Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Relative Indikationen sind bestehende Osteoporose, Ulcusanamnese, Infektionskrankheiten und Psychosen (FORTH, HENSCHLER 1979).

6.7 Letalität

Zu unseren Versuchen wurden nicht nur männliche Ratten, wie dies bei anderen Tübinger Untersuchern praktiziert wurde, sondern auch weibliche Ratten verwandt. Dabei stellten wir fest, daß die Letalität bei den weiblichen Tieren, die mit Dexamethason behandelt wurden (75,14 % der behandelten Tiere starben), hochsignifikant erhöht war gegenüber den behandelten männlichen Ratten (15,14 % starben innerhalb der ersten 7 Tage). Interessant wäre es,

jetzt festzustellen, ob das Glucocorticoid die Letalität bei den Weibchen erniedrigt oder erhöht hat. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen (verbrannt und unbehandelt) können wir darüber keine Aussagen machen. Eine Untersuchung über die geschlechtsspezifische Wirkung von Dexamethason könnte für die klinische Praxis von großem Nutzen sein.

HACKER und OEHLER (Diss. in Vorbereitung), die männliche Ratten verbrannten und nicht behandelten, hatten eine Sterblichkeit von 30,95 % zu verzeichnen. Die Senkung der Letalität auf 15,14 % durch Dexamethasontherapie weist hohe Signifikanz auf. Die bei den unbehandelten Tieren hochsignifikant vorgefundene Letalität zwischen dem 1. und 2. Tag ist bei den therapierten Tieren nicht mehr nachweisbar.

Eine ausführliche Darstellung der Letalitätsstatistik findet sich bei BOSCH (Diss. in Vorbereitung).

Die therapeutische Wirksamkeit von Dexamethason bei Verbrennungen ist somit zumindest bei männlichen Ratten nachgewiesen. Seine vielfältigen Effekte auf den Organismus bewirken, daß ein Teil der bei der Verbrennungskrankheit auftretenden metabolischen Veränderungen in ihrem Ausmaß stark zurückgedrängt werden. Aussagen über die Tauglichkeit von Dexamethason an verbrannten Patienten sollten erst nach klinischer Testung gemacht werden; ebenso Aussagen über die geschlechtsspezifische Wirkung.

Weiterhin sollte auch an die unterschiedliche Pflegemöglichkeiten zwischen Mensch und Tier gedacht werden. Während einerseits verbrannte Patienten nur unter möglichst sterilen Bedingungen behandelt werden, ist dies bei der Tierhaltung in Käfigen nicht möglich. Andererseits verfügen aber Ratten über ein

ausgezeichnetes Immunsystem. Es kam ihnen zur Abwehr möglicher Infektionen sicherlich zugute, trotz der hemmenden Wirkung von Dexamethason auf die AK-Bildung.

Dem Verbrennungspatienten, der ohnehin schwer infektgefährdet ist, könnte eine Glucocorticoidtherapie bezüglich der Vergrößerung der Abwehrschwäche mehr schaden als nutzen. Zwar ist mit Nebenwirkungen der Glucocorticoide erst nach einer Therapiedauer von ca. 10 Tagen zu rechnen (WELLHÖNER 1976, FORTH, HENSCHLER 1976), dennoch war es erstaunlich, daß nach 4 Wochen die Wundheilung bei der behandelten gegenüber der unbehandelten Ratte noch so stark im Rückstand lag, obwohl nur bis zur 48. Stunde nach der Verbrennung behandelt wurde.

E Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden nach einer 20 %igen Verbrennung der Körperoberfläche an Ratten vier Metabolitgehalte des Energiestoffwechsels im Citratzyklus, nämlich Isocitrat, Alpha-Ketoglutarat, Fumarat und Malat im Herzmuskel unter Dexamethasontherapie gemessen. Die Organe wurden 12-, 24-, 48-Stunden und 7 Tage nach dem Trauma entnommen.

Es konnten insgesamt nur sehr geringfügige Konzentrationsunterschiede mit wenigen signifikanten Unterschieden gegenüber verbrannten und unbehandelen Tieren festgestellt werden. Sowohl die behandelten als auch unbehandelten Ratten zeigten in ihren Metabolitgehalten gegenüber unverbrannten Tieren (Kontrollgruppe) keine signifikanten Veränderungen. Auf die deblockierende Wirkung von Dexamethason auf die Citratsynthetase, wie sie in der Leber nachweisbar ist (KOCH, Diss. in Vorbereitung), könnte anhand der Isocitraterhöhung bei den therapierten Tieren geschlossen werden.

Diese Ergebnisse und auch die Ergebnisse anderer Tübinger Untersucher, die die Konzentrationsänderungen in der Glycolyse nach Verbrennungen untersuchten, zeigen, daß das Herz sich durch die Verbrennungskrankheit in Bezug auf die Energieversorgung relativ wenig beeinflussen läßt. Durch die Fähigkeit des Myocards, Lactat und Fettsäuren aufnehmen und verwerten zu können, unterliegt es keinem Substratmangel. Der Anstieg des ATP-Gehaltes und das Absinken des Lactat-Pyruvat-Quotienten läßt auf eine ausreichende Sauerstoffversorgung schließen (van de LOO, 1976, DOMRES 1977).

Die Belastung des Herzens beruht dann hauptsächlich auf der vermehrt anfallenden Arbeitsleistung durch

- Viscositätserhöhung des Blutes oder auch
- Hypervolämie, hervorgerufen durch zu große Infusionsmengen bzw. durch Rückresorption von Ödemen
- einen veränderten Serumkaliumgehalt mit Störung der Erregungsausbreitung im Myocard
- ein Toxin, das eine schädigende Wirkung auf die Mitochondrien und Myofibrillen des Herzmuskels ausübt.

Durch die membranstabilisierende Wirkung von Dexamethason ist es wahrscheinlich, daß es nicht zu einer so ausgeprägten Viscositätserhöhung des Blutes gekommen ist, wie sie sonst bei Verbrennungen vorgefunden wird.

Beim Serumspiegel des Kaliums könnten eventuell auch nur geringfügige Änderungen auftreten. Hierüber können aber keine Aussagen gemacht werden, da von uns keine Bestimmungen im Blut durchgeführt wurden.

Auf die Entstehung von Toxinen in der Wunde bei Verbrennung dürfte eine nachfolgende Behandlung mit Dexamethason keinen Einfluß mehr haben. Zu diskutieren wäre eventuell eine Hemmung der schädigenden Wirkung der Toxine auf die Mitochondrien und Myofibrillen des Myocards.

F Tabellen

EINZELERGEBNISSE IN mMol/kg FRISCHGEWICHT

Tabelle 1

Fumaratkonzentration im Herzmuskel nach Verbrennung ohne Dexamethasonbehandlung

	12h	48h	7d
	0.099	0.253	0.278
	0.179	0.179	0.253
	0.104		0.094
	0.124		
	0.164		
	0.139		
	0.104		
x=	0.13	0.216	0.208
s=	0.032	0.052	0.100
sx=	0.012	0.036	0.057
n=	7	2	3

Fumaratkonzentration im Herzmuskel nach Verbrennung unter Dexamethasontherapie

	12h	24h	48h	7d
	0.040	0.079	0.124	0.089
	0.029	0.079	0.079	0.084
	0.049	0.079	0.114	0.089
	0.064	0.128	0.109	0.074
	0.060	0.108	0.069	0.124
	0.039	0.133	0.079	0.125
	0.079	0.039	0.084	0.084
	0.039	0.065	0.141	0.138
	0.049	0.074	0.104	0.109
	0.069	0.109	0.089	0.095
	0.044	0.148	0.203	0.065
	0.044	0.100	0.148	0.059
	0.070	0.109	0.059	0.094
	0.100	0.095	0.039	0.075
	0.000	0.075	0.084	0.074
	0.054	0.089	0.161	0.095
	0.089	0.094	0.094	0.069
	0.074	0.069	0.104	0.040
	0.079	0.168	0.153	0.049
	0.064	0.089	0.079	0.044
	0.089	0.114	0.084	0.059
	0.049	0.118	0.114	0.060
	0.094	0.029	0.074	0.095
	0.109	0.019	0.108	0.054
	0.059	0.064	0.128	0.034
x=	0.065	0.091	0.105	0.079
s=	0.022	0.035	0.036	0.027
sx=	0.004	0.007	0.007	0.005
n=	25	25	25	25

Kontrollgruppe (unverbrannt)

	0.243	x=	0.11
	0.0	s=	0.1
	0.049	sx=	0.05
	0.149	n=	4

Tabelle 2

Malatkonzentration im Herzmuskel nach Verbrennung ohne Dexamethasontherapie

	12h	48h	7h
	0.527	0.253	0.317
	0.536	0.179	0.478
	0.244		0.263
	0.410		
	0.283		
	0.570		
	0.336		
x=	0.415	0.459	0.353
s=	0.132	0.042	0.112
sx=	0.05	0.03	0.064
n=	7	2	3

Malatkonzentration im Herzmuskel nach Verbrennung unter Dexamethasontherapie

	12h	24h	48h	7d
	0.428	0.262	0.509	0.158
	0.343	0.281	0.536	0.194
	0.438	0.390	0.548	0.194
	0.477	0.400	0.407	0.326
	0.384	0.490	0.737	0.286
	0.528	0.584	0.343	0.303
	0.340	0.413	0.349	0.267
	0.364	0.420	0.486	0.258
	0.392	0.378	0.404	0.344
	0.292	0.340	0.433	0.258
	0.536	0.384	0.350	0.282
	0.321	0.415	0.335	0.257
	0.485	0.454	0.393	0.196
	0.340	0.443	0.474	0.219
	0.350	0.381	0.292	0.270
	0.385	0.399	0.423	0.298
	0.355	0.385	0.407	0.310
	0.356	0.383	0.384	0.316
	0.300	0.378	0.356	0.389
	0.374	0.365	0.370	0.317
	0.313	0.330	0.388	0.319
	0.366	0.417	0.389	0.283
	0.374	0.349	0.354	0.339
	0.377	0.436	0.269	0.252
	0.373		0.511	0.310
	0.431			
x=	0.386	0.395	0.418	0.278
s=	0.064	0.065	0.098	0.055
sx	0.012	0.013	0.02	0.011
n=	26	24	25	25

Kontrollgruppe (unverbrannt)

	0.458	x=	0.347
	0.390	s=	0.093
	0.258	sx=	0.046
	0.283	n=	4

Tabelle 3

Isocitratkonzentration im Herzmuskel nach Verbrennung ohne Dexamethasontherapie:

	12h	48h	7d
	0.149	0.227	0.042
	0.070	0.183	0.159
	0.170	0.149	0.297
	0.085	0.125	
		0.085	
		0.135	
x=	0.143	0.150	0.166
s=	0.04	0.06	0.128
sx=	0.02	0.02	0.007
n=	4	6	3

Isocitratkonzentration im Herzmuskel nach Verbrennung unter Dexamethasontherapie

	12h	24h	48h	7d
	0.249	0.288	0.171	0.212
	0.208	0.208	0.157	0.203
	0.185	0.278	0.164	0.188
	0.112	0.271	0.201	0.196
	0.351	0.281	0.175	0.212
	0.203	0.242	0.193	0.239
	0.181	0.151	0.189	0.265
	0.162	0.184	0.174	0.285
	0.168	0.258	0.210	0.255
	0.165	0.194	0.290	0.284
	0.196	0.188	0.321	0.288
	0.188	0.162	0.191	0.334
	0.261	0.184	0.263	0.231
	0.189	0.186	0.202	0.256
	0.199	0.163	0.251	0.270
	0.176	0.209	0.230	0.302
	0.153	0.225	0.231	0.268
	0.162	0.266	0.247	0.298
	0.157	0.306	0.225	0.216
	0.148	0.331	0.209	0.189
	0.133	0.321	0.181	0.217
	0.263	0.262	0.225	0.168
	0.263	0.223	0.229	0.147
	0.295	0.181	0.214	0.179
	0.182		0.214	0.178
x=	0.198	0.232	0.215	0.236
s=	0.055	0.053	0.039	0.049
sx=	0.01	0.01	0.008	0.01
n=	25	24	25	25

Kontrollgruppe (unverbrannt)

	0.058	x=	0.142
	0.170	s=	0.06
	0.202	sx=	0.03
	0.138	n=	4

Tabelle 4

Alpha-Ketoglutaratkonzentration im Herzmuskel nach Verbrennung ohne Dexamethasontherapie:

	12h	48h	7d
	0.010	0.031	0.026
	0.014	0.025	0.052
	0.027	0.017	0.012
	0.009	0.019	
	0.025		
x=	0.017	0.023	0.03
s=	0.018	0.006	0.02
sx=	0.008	0.003	0.012
n=	5	4	3

Alpha-Ketoglutaratkonzentration im Herzmuskel nach Verbrennung unter Dexamethasontherapie

	12h	24h	48h	7d
	0.018	0.027	0.024	0.018
	0.017	0.000	0.033	0.028
	0.011	0.038	0.020	0.017
	0.009	0.010	0.038	0.016
	0.011	0.003	0.033	0.014
	0.007	0.007	0.010	0.016
	0.029	0.014	0.021	0.035
	0.026	0.002	0.021	0.019
	0.020	0.000	0.042	0.015
	0.029	0.001	0.049	0.014
	0.023	0.011	0.030	0.014
	0.027	0.007	0.031	0.016
	0.024	0.023	0.028	0.018
	0.020	0.021	0.026	0.115
	0.018	0.021	0.034	0.022
	0.020	0.022	0.039	0.040
	0.023	0.023	0.022	0.017
	0.023	0.012	0.039	0.010
	0.025	0.039	0.018	0.029
	0.026	0.030	0.018	0.025
	0.023	0.011	0.022	0.020
	0.021	0.007	0.022	0.010
	0.018	0.006	0.022	
	0.025	0.013	0.031	
	0.026		0.008	
x=	0.021	0.017	0.028	0.025
s=	0.006	0.011	0.010	0.022
sx=	0.004	0.003	0.006	0.005
n=	25	24	25	22

Kontrollgruppe (unverbrannt)

	0.034	x=	0.014
	0.011	s=	0.0143
	0.011	sx=	0.008
	0.0	n=	4

G Literaturverzeichnis

1. AHNEFELD, F.W., HAUG, H.U.: Verbrennungsschock. Chirurg. 45.Jhg. Heft 3, 1974

2. AHNEFELD, F.W.,: Die initiale Phase der Verbrennungskrankheit Wehrdienst und Gesundheit 13, 1966

3. ARTURSON, G., Uppsala: Intracellular regulation of hemoglobin affinity for oxygen in patients with skin burns Ed. by Matter, P., Barclay, T.L., Konickova, Z., Bern- Stuttgart: Huber 1971

4. ATKINSON, D.E.: Citrate and the citrate cycle in the regulation of energy metabolism. In: Goodwin, T.W.: Metabolic of citrate. Biochemical Society Symposia No. 27 London and New York: Academic Press 1968

5. BAXTER, C.R.,: Fluid voluma and elektrlyte changes of early postburn period. Clin. Plast. Surg. 1, 693 (1974)

6. BERGMEYER, H.U.,: Methoden der enzymatischen Analyse 3 3. Auflage Weinheim: Verlag Chemie 1974

7. BING, R.J.,: Cardiac Metabolism. Physiol. Rev. 45 171 (1965)

8. BIRKE, G., CARLSON, L.A.,: Studies on burns Acta Chir. Skand. 138, 321-333 (1972)

9. BOSCH, U.: Untersuchung des Citratcyclus im Gehirn der Ratte bei experimenteller Verbrennung unter Dexamethasonbehandlung (Diss. in Vorbereitung)

10. BREMER, J., and DAVIS E.J.,: Biochim. Biophys. Acta 326, 262-271 (1973)

11. BUDDECKE, E.,: Grundriss der Biochemie 5. Aufl. Berlin: de Gruyter (1977)

12. CUTHBERTSON, D.P.,: Modern review of the disturbed metabolism consequent on thermal burning. Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh Vol 15, No.5 (1970)

13. DOLECEK, R., and MAHAFFEY: The uncoupling phenomenon and metabolic blocks after burns. Acta Chir. Plast. 12 217-222 (1970)

14. DOMRES, B.,: Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach experimentellem Verbrennungstrauma. Med. Hab. Schr. Tübingen (1977)

15. DOMRES, B., HELLER, W., MAUCHER, O. und NÖBEL, C.: Experimentelle Untersuchungen zum Hirnödem im akuten Verbrennungsschock. In: Zusammenfassungen, Abstracts 2.Internationales Schocksymposium Berlin 15.-17. November 1979

16. EDER, M., Gedigk, P.,: Lehrbuch der allg. Pathologie und der path. Anatomie Springer 1977

17. FELDKAMP, G., KOCH, E.,: Der Brandverletzte Behandlung, Pflege, Organisation Springer 1981

18. FLECKENSTEIN, A.,: Stoffwechselprobleme bei Myokardinsuffizienz Verh. dtsch. Ges. Path. 15, 7

(1967)

19. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.,: Pharmakologie und Toxikologie Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/ Zürich B.I.-Wissenschaftsverlag 1977

20. FOX, C.L.jr.,: Hypertonic balanced sodium solution in burn shock Int. Surg. 60, 348 (1975)

21. FÖLLGRAFF, G., PALM, D.,: Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart/New York (1979)

22. GOBIET, W.,: Ergebnisse intrakranieller Druckmessungen im akuten posttraumatischen Stadium Anaesthesist 26, 187-195 (1977)

23. HACKER, W.,: Das Verhalten von Fumarat, Malat, Kalium, Natrium und des Wassergehaltes im Gehirn nach tierexperimenteller Verbrennung Med. Diss. Tübingen (in Vorbereitung)

24. HARRISON, H.N., MONCRIEF, J.K., DUCKET, J.K., MASON, A.D.,: Surgery 56, 203 (1964)

25. HETTICH, R.,: Ödem und Mikrozirkulationsstörungen nach lokalen Hautverbrennungen im Tierexperiment. Habil. Tübingen

26. HINTON, P.,: Biochemical changes in burned patients. Postgraduate Medical Journal 48, 144-147 (March 1978)

27. ISSELHARD, W., MERGUET, H.,: Metabolite des Glycolyse-Zyklus und des Adenylsäure-Phosphatkreatin-System im

schlagenden und durchbluteten Warmblüterherzen unter verschiedenen Versuchsbedingungen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 276, 211 (1962)

28. JORES, A., Nowakowski, H.,: Praktische Endokrinologie und Hormontherapie nichtendokriner Erkrankungen. Stuttgart Thieme 1976

29. KARLSON, P.,: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 8. Aufl. Stuttgart Thieme 1972

30. KEUL, J.,: Die Energieversorgung des gesunden Herzens. In: Herzkrankheiten; Pathophysiologie, Diagnose, Therapie (H. Reindell, H. Roskamm) Stuttgart: Springer 1977

31. KLAUS, D., HENI, F.,:In Groß, R., Schölmerich, P., Lehrbuch der Inneren Medizin Stuttgart: Schattauerverlag 1977

32. KOCH, W.,: Verhalten der Substanzen Citrat, Isocitrat, Alpha-Ketoglutarat, Fumarat und Malat des Citronensäurecyklus bei Experimenteller Verbrennung dritten Grades unter Dexamethasontherapie in der Leber (Dissertation in Vorbereitung).

33. KOSLOWSKI, L.,: Verbrennungen. Zur Pathophysiologie und Allgemeinbehandlung schwerer Verbrennungen - Neuere Einsichten und Erfahrungen. Der Chirurg 41. Jhrg. 17 Jena 1977

34. KOSLOWSKI, L., DOMRES, B.,: Vorzugsweise physikalisch bedingte Krankheiten. In: Körting, G.W.,: Dermatologie in Praxis und Klinik II Stuttgart: Thieme 1979

35. KOSLOWSKI, L., DOMRES, B., HELLER, W., HETTICH, R., SCHMIDT, K., KOTHEN von, W.,: Neuere Entwicklungen in der Forschung und Behandlung

von Verbrennungen. Med. Welt 28, Heft 38 (1977)

36. KREBS, H.A.,: Rate controll of the Tricarboxylic Cycle Adv.Enz.Regul. 8, 335-353 (1970)

37. KREMER, B., SCHÖLMERICH, J., ALLGÖWER, M., SCHMIDT, U.H., SCHWEITZER, A., SCHÖNENBERGER, G.A.,: Zur Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit. Helv. Chir. Acta 45, 147-151 (1978)

38. KÖBLER, W., GREBE, D., ORELLANO, L.E., SPIECKERMANN, P.G., BRET-SCHNEIDER, H.J.,: Zur Bewertung des Gewebsgehaltes der Energiereichen Phosphate für die Pathogenese der akuten Herzinsuffizienz. In: Herzinsuffizienz. Pathophysiologie und Klinik (H. Reindell, J.Keul, E. Doll, Hrsg.) Stuttgart: Thieme 1968

39. KÖTTLER, TH.,: Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg: Jungjohann 1979

40. KÖTTLER, TH.,: Spezielle Pharmakologie. Heidelberg: Jungjohann 1980

41. LEAPE, L.L.,: Surg. Gynec. Ostet. 123, 791 (1971)

42. LOEW, D., MENG, K.,: Blutchemisch Veränderungen und Mortalität beim standardisierten Verbrennungsschock der Ratte Langenbecks Arch.Chir. 335, 321 (1974)

43. LOO, van de, H.M.,: Über den Metabolitgehalt von Glucose Fructose-1,6-Diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat,

Glyceraldehydphosphat, Pyruvat, Lactat und Adenosintriphosphat im Muskel, in der Leber, in den Nieren und im Herz der Ratte in der Schockphase nach experimenteller Verbrennung bei 250 Grad Celsius. Med. Diss. Tübingen 1976

44. LÖBBERS, D.W.,: Die Bedeutund des Sauerstoffdrucks für die Sauerstoffversorgung des normalen und insuffizienten Herzens. In: Herzinsuffizienz. Pathophysiologie und Klinik (H. Reindell, J.Keul,E,Doll, Hrsg.) Stuttgart: Thieme 1968

45. MAUCHER, N.: Das Verhalten von Fructose-1,6-diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Lactat, Pyruvat und Kalium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung.

46. MEEH, K.: Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers. Zeitschrift für Biologie 15, 425 (1871)

47. MÖLLER, F.E.,: Plastisch-chirurgische Eingriffe nach Verbrennungen. Chirurg 47, 595-601 (1976)

48. NÖBEL, C.: Ober den Energiestoffwechsel des Gehirns nach experimenteller Verbrennung unter besonderer Berücksichtigung von Adenosintriphosphat, Glucose, Glucose-6-phosphat und Fructose-6-phosphat.

49. OEHLER, U.G.,: Verhalten von Citrat, Isocitrat und Alpha-Ketoglutarat sowie Zink und Magnesium im Gehirn nach tierexperimenteller Verbrennung mit 250 Grad Celsius. Med. Diss. Tübingen 1981

50. PIETSCH, G., ROSE, E., BÖHLAND, W., RIEDENBERGER, J.,

SAUER, D.,: Stoffwechselveränderunge nach thermischen Verletzungen. Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 70.Jhg. 17, Jena (1976)

51. POLLERT, B.,: Verhalten von Citrat, Isocitrat, Alpha-Ketoglutarat und der ICDH nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100 Grad Celsius und 250 Grad Celsius. Med. Diss. Tübingen 1978

52. PORTER, R., KNIGHT, J.,: Energy metabolism in trauma. J. and A. Churchill London 1970

53. RAPAPORT, S.M.: Mediz. Biochemie. 5. Aufl. VEB Volk und Gesundheit 1969

54. REHN, J.: DMW 86, 1645 (1961)

55. REHN, J., WHITELAW,: Die Verbrennungsbehandlung mit ACTH und Cortison. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 274, 175 (1953)

56. RÖSCH, K.-M.: Verhalten von Fumarat, Malat und der Malatdehydrogenase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100 Grad und 250 Grad Celsius. Med. Diss. Tübingen 1978

57. ROSENTHAL, S.R., HAWLEY, P.L., HAKIM,A.A.: Purified burn toxic factor and its competitin. Surg. Vol. 71, No.4, 527-536, (1972)

58. RUBNER, M.: Über den Einfluß der Körpergröße auf Stoff- und Kraftwechsel. Z.Biol. 19, 535-562 (1883)

59. SAWCHUK, R.J., RECTOR, T.S.: Drug kinetic in Burn Patients Clinical Pharmacokinetics 5, 548-556 (1980)

60. SCHÖNENBERGER, G.A., ALLGÖWER, M., KREMER, B., STÄDTLER, K.: Neue Gesichtspunkte zur Verbrennungskrankheit Chirurg 47, 582-588 (1976)

61. SCHRÖDER, E., RUFER, C., SCHMIECHEN, R.: Arzneimittelchemie II Stuttgart: Thieme 1976

62. SCHUMER, W.: Localization of the energy pathway block in shock. Surgery Vol. 64, No.1, 55-59 (1968)

63. SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A.: Taschenatlas der Physiologie Stuttgart: Thieme 1979

64. STRUCK, H.J.: Experimentelle Medizin. Stuttgart: Thieme 1973

65. TAUSK, M.: Pharmakologie der Hormone. Stuttgart: Thieme 1973

66. THOMAS, R., AIKAWA, N., BURKE, J.F.: Insulin resistance in peripheral tissues after a burn injury. Surgery 742-747 (1979)

67. THRELFALL : Intermediary Carbohydrate metabolism in injured rat liver in relation to heat production. In: Energy metabolism in trauma. Edited by Ruth Porter and Julie Knight J. and A. Churchill London 1970

68. VARMA, D.R., MULAY,S.: Effects and Pharmacokinetics of Dexamethasone in Protein-Deficient Rats. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol.214, No.1, U.S.A. (1980)

69. VERAGUT, U.P.: Metabolische Veränderungen im Schock. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77, 1239-1243 (1971)

70. WEHR, R.M., SMITH, J.G., PIRKLE, D.E. and CROUNSE, G.: Early changes in rat skin following thermal injury. J. Trauma 13, 132 (1973)

71. WELLHÖNER, H.-H.: Allgem. und system. Pharmakologie und Toxikologie. Springer 1976

72. WENZEL, N.W.: Verhalten von ATP, Glucose, Glucose-6-Phosphat, Fructose-6-Phosphat und Magnesium im Gehirn nach einem kontrolliertem Verbrennungstrauma und ihre Beeinflussung durch eine Behandlung mit Dexamethason in der Schockphase. Med. Diss. Tübingen 1981

77. WILMORE, D.W., AULICK, L.H.: Metabolic changes in burned patients. Symposium on Burns 1978

74. ZIEGLER, CH., DRESSLER, G.: Die Pathophysiologie und Pathobiochemie der Verbrennungskrankheit. Zschr. ärztl. Fortbildung 2, 65.Jhg. (1971)

75. ZIMMERMANN, W.E., BAUMERT, C., KNOTE, G., MITTERMAYER, C.: Funktionelle und biochemische Veränderungen des RES der Leber beim Verbrennungsschock und deren mögliche Auswirkung auf die Infektion. In: Verbrennungskrankheit - Fortschritte in Klinik und Forschung. Hrsg. von F.E. Müller und A.B. Wallace. Schattauer, Stuttgart/New York 1969

Herrn Professor Dr. W. Heller und Herrn Professor Dr. B. Domres danke ich für Ratschläge und Anregungen bei der Durchführung der Experimente, sowie für wertvolle Diskussionen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn G. Schubring vom Rechenzentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen danke ich für die statistische Berechnung der experimentellen Daten.

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

Name:	Wolfram Dietrich Schumm
Geburtstag:	10.12.1953
Geburtsort:	Stuttgart
Eltern:	Karl Schumm, Verwaltungsangestellter i.R. und Ruth Schumm, geb. Nüßle
Schulbesuch:	1960 - 1964 Volksschule Stuttgart-Obertürkheim 1964 - 1972 Johannes-Kepler-Gymnasium Stuttgart-Bad Cannstatt (Abitur)
Bundeswehr:	1972 - 1974 (Leutnant der Reserve)

Wartezeit bis zur Zulassung zum Medizinstudium:

WS 1974 - WS 1975 Studium der Musik an der Staatlichen Hochschule für Musik in Stuttgart

April 1976 - April 1977 Krankenpflegetätigkeit in der Psychiatrischen Abteilung des Bürgerhospitals Stuttgart

Zulassung zum Medizinstudium:

SS 1977 Universität Stuttgart-Hohenheim, nach zwei Semestern Wechsel an die Universität Tübingen

Examina:	März 1979 Physikum
	März 1980 Erstes Staatsexamen
	März 1982 Zweites Staatsexamen

Praktisches Jahr:

1. Abschnitt: Orthopädische Klinik der Universität Tübingen

2. und
3. Abschnitt: Innere und Chirurgische Abteilung des Städt. Krankenhauses Sindelfingen

Examen:	21. April 1983 Drittes Staatsexamen
Approbation:	03. Mai 1983

Druck: K. Bangert GmbH · 7000 Stuttgart 50